DAS KONTRAKTIONSGESCHEHEN DES WARMBLÜTERMYOKARDS UNTER VARIABLER VORBELASTUNG SOWIE UNTER VERÄNDERTEN ELEKTRO–MECHANISCHEN KOPPLUNGSBEDINGUNGEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Biologie

der Eberhard - Karls - Universität zu Tübingen

vorgelegt von

RAINER WOLFGANG GÜLCH

aus Königsberg

1974

74 226

DAS KONTRAKTIONSGESCHEHEN DES WARMBLÜTERMYOKARDS UNTER VARIABLER VORBELASTUNG SOWIE UNTER VERÄNDERTEN ELEKTRO–MECHANISCHEN KOPPLUNGSBEDINGUNGEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Biologie

der Eberhard - Karls - Universität zu Tübingen

vorgelegt von

RAINER WOLFGANG GÜLCH

aus Königsberg

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. März 1974

Dekan: Prof. Dr. D. Sperlich

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Jacob

2. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Varjú

aku-Fotodruck, 86 Bamberg, Färbergasse 8 R

Ganz besonderen Dank schulde ich

Herrn Prof. Dr. R. Jacob

für die grosszügige Förderung dieses Arbeitsprojekts, die vielen wertvollen Anregungen und Ratschläge und für die zahlreichen fruchtbaren Diskussionen und Gespräche sowie

Herrn Prof. Dr. D. Varjú

für seine Bemühungen bei der Durchsicht und Beurteilung dieser Arbeit.

Ferner gilt mein Dank

Frau K. Timm,

Herrn J. Kalke,

Herrn S. Pfister

für ihre hervorragende technische Unterstützung und Mithilfe.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
TEIL 1: EINLEITUNG.	6
TEIL 2: METHODIK.	9
2.1. Das Versuchsobjekt.	9
2.2. Narkoseart und Präparation.	9
2.3. Der mechanophysiologische Versuchsaufbau.	10
2.3.1. Die Beschreibung des Muskelbads sowie des Superfusions- und Beobachtungssystems.	11
2.3.2. Die Kraftmessung.	12
2.3.3. Die Längenmessung.	14
2.3.4. Das belastungserzeugende System.	15
2.3.5. Die elektrische Reizung des Muskels und das Reizgerät.	19
2.3.6. Das Blockschaltbild des kompletten Versuchsaufbaus und die peripheren Registriergeräte.	20
2.4. Die elektrophysiologische Registriereinheit.	22
2.5. Die Zusammensetzung der Nährlösung.	23
2.6. Eichung der Messgeräte und Masseinheiten.	23
2.7. Der Versuchsablauf.	24
2.7.1. Die Gruppe der idealen Unterstützungszuckungen.	24
2.7.2. Die quick-release-Zuckung.	26
2.7.3. Die Änderung der Muskelvordehnung.	27
2.7.4. Die Versuchsauswertung.	28
TEIL 3: ERGEBNISSE.	29
3.1. Theoretischer Teil.	29
3.1.1. Empirische Formeln zur Beschreibung des isometrischen Mechanogramms.	29
3.1.2. Die mathematische Analyse der Kraft-Geschwindigkeitsrelationen auf der Grundlage von quick-release-Experimenten.	33
3.1.3. Methoden zur Extrapolation von Kraft-Geschwindigkeitskurven.	42

Seite

3.2. Experimenteller Teil. 47

3.2.1. Die dehnungsinduzierten Relaxations- und Retardationsphänomene. 47

3.2.2. Das Längen-Kraftdiagramm. 59

3.2.3. Die Kraft-Geschwindigkeitsrelationen für unterschiedliche Vordehnungen. 67

3.2.4. Die V_{max}-Bestimmung aufgrund von quick-releases aus isotonischen Kontraktionen. 85

3.2.5. Die Kraft-Geschwindigkeitsrelationen unter variabler Ca^{++}-Konzentration. 87

3.3. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse. 93

TEIL 4: DISKUSSION. 97

4.1. Methodenkritik. 97

4.1.1. Das Versuchsobjekt in vitro. 97

4.1.2. Die Einzelzuckungen. 99

4.1.3. Die Kraft-Geschwindigkeitsdiagramme. 105

4.2. Der Zeitverlauf des isometrischen Mechanogramms. 106

4.3. Das Längen-Kraftdiagramm des stationären Zustands. 108

4.4. Die Kraft-Geschwindigkeitsrelationen des stationären Zustands. 111

4.5. Die Nachdehnungserscheinungen. 118

4.5.1. Das passive Verhalten. 118

4.5.2. Das aktive Kontraktionsgeschehen. 119

4.6. Die biologische Bedeutung der Nachdehnungs-erscheinungen. 130

ZUSAMMENFASSUNG. 132

LITERATUR. 135

TEIL 1: EINLEITUNG

Seit den klassischen Arbeiten von FRANK (1895) und STARLING (1915) wird die Variation der diastolischen Belastung als ein fundamentales Regulativ der Herzmuskeltätigkeit betrachtet. Diese Gesetzmässigkeit, die sich als FRANK-STARLING-Mechanismus im Schrifttum niederschlug, besagt, dass die myokardiale Kontraktion, d.h. Form und Verlauf der Einzelzuckung, sowie Arbeit und Leistung des Herzmuskels, eine Funktion der diastolischen Faserbelastung und damit der Faserlänge ist, sieht man von den Parametern ab, die unmittelbar den kontraktilen Status beeinflussen.

Im Rahmen einer früheren Versuchsreihe am isolierten Papillarmuskel der Katze, die der Frage nach Zuverlässigkeit und Aussagekraft verschiedener myokardialer Kontraktilitätsindizes gewidmet war, entdeckten wir, dass der Herzmuskel neben dem eigentlichen FRANK-STARLING-Mechanismus einer ausgeprägten sekundären Steigerung der Kontraktionsamplitude im Verlauf der Relaxationsphase nach sprunghafter Dehnungsänderung unterworfen ist. Obgleich sich hierfür erste Hinweise in den Arbeiten von WALKER (1960) und HOFFMAN (1968) finden, ist unseres Erachtens dieses Phänomen in der von uns demonstrierten Deutlichkeit nie zuvor beschrieben worden. Erst PARMLEY (1973) veröffentlichte zwei Jahre nach unserer ersten diesbezüglichen Publikation (GÜLCH 1971) Registrierungen, die Amplitudenänderungen von ähnlichem Ausmasse im Verlauf einer Relaxationsphase sichtbar machten.

Die Frage nach dem Einfluss dieser sogenannten Nachdehnungserscheinungen auf

1. die Einzelzuckung,
2. das Längen-Kraftdiagramm,
3. das Kraft-Geschwindigkeitsdiagramm,
4. die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit gegen Nullast (V_{max})

des Warmblüterherzmuskels gab den Anstoss zu der vorliegenden Arbeit. Diese Fragestellung zielte nicht auf Einflüsse ab, die

sich direkt aus einer Variation der diastolischen Vorbelastung per se ableiten lassen. Sie rückte vielmehr die Zeit als neuen, wichtigen Parameter, den es für das Kontraktionsgeschehen nach akuter Vorbelastungsänderung zu diskutieren gilt, in den Vordergrund.

Der für dieses Arbeitsprogramm konzipierte Versuchsaufbau sollte an isolierten Herzmuskelpräparaten folgende Manipulationen und Messungen ermöglichen:

Sprunghafte Längen- bzw. Belastungsänderungen des Muskels,
Isometrische Mechanogramme: Kraftentwicklung bei konstanter äusserer Muskellänge,
Isotonische Mechanogramme: Verkürzung unter konstanter äusserer Belastung,
Unterstützungsmechanogramme: initiale isometrische Kraftentwicklung mit anschliessender isotonischer Verkürzung,
quick-releases während isometrischer Kontraktion: abrupte Belastungsreduktion aus isometrischer Tätigkeit (JEWELL 1958),
quick-releases während isotonischer Kontraktion: abrupte Belastungsreduktion aus isotonischer Tätigkeit (BRUTSAERT 1971).

Für sämtliche der hier zitierten Einzelmessungen musste die fortlaufende Registrierung von Kraft, Länge und ihren jeweiligen ersten Differentialquotienten unter verschiedenartigstem Vorbelastungsmuster gewährleistet sein. Neben der Analyse der Einzelzuckungen erlaubte dann das entsprechende Datenmaterial die Konstruktion von Längen-Kraft- bzw. Kraft-Geschwindigkeitsdiagrammen.

Ziel und Zweck einer derartigen Datenanalyse ist letztlich die Bewertung des kontraktilen Status eines Herzmuskels. Anhand des Längen-Kraftdiagramms lässt sich z.B. die Arbeitskapazität eines Herzmuskels (JACOB 1973) abschätzen, während die Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen eine Untersuchung der myokardialen Leistungsfähigkeit ermöglichen.

In der Beurteilung der myokardialen Kontraktilität bedient man sich heute in steigendem Masse der maximalen Verkürzungsge-

schwindigkeit V_{max} des äusserlich völlig unbelasteten Herzmuskels. Seit der Übertragung des HILLschen Muskelkonzepts (1938) auf die Herzmuskelmechanik (ABBOTT 1959, SONNENBLICK 1962) gilt dieser V_{max}-Wert als der myokardiale Kontraktilitätsindex (= Masszahl für den kontraktilen Status) schlechthin.

Im Rahmen dieses Versuchsprogramms sahen wir uns zusätzlich mit folgenden, unsere eigentliche Problematik direkt tangierenden Fragen konfrontiert, die bisher nur unzureichend oder widersprüchlich beantwortet wurden:

1. Bilden die Scheitelpunkte der unterschiedlichen Kontraktionsformen des Herzmuskels im Längen-Kraftdiagramm ein und dieselbe Maximakurve, wie DOWNING (1964) zu beweisen glaubte? Überraschenderweise ist diese Auffassung immer wieder anzutreffen, obgleich BRADY (1967) und TAYLOR (1970) experimentelle Gegenbeweise lieferten.

2. Weisen die myokardialen Kraft-Geschwindigkeitskurven, entsprechend den Beziehungen für den Skeletmuskel, einen hyperbolischen Verlauf auf, was z.B. EDMAN (1968,1972) und BRUTSAERT (1969) im Gegensatz zu BRADY (1965) und NOBLE (1969) vertreten?

3. Ist der apparente V_{max}-Wert für den unbelasteten Herzmuskel - zumindest im eigentlichen physiologischen Dehnungsbereich - von der diastolischen Faserlänge unabhängig, was z.B. ABBOTT (1959), SONNENBLICK (1962,1965) oder BRUTSAERT (1971) behaupten, dagegen von EDMAN (1968,1972), NOBLE (1969), POLLACK (1970) oder DONALD (1972) bestritten wird?

Eng mit dieser letzten Frage ist die Hypothese von KATZ (1970, 1972) verknüpft, der V_{max}-Wert des Herzmuskels sei unabhängig von der Zahl der filamentären Interaktionsstellen sowie vom intrazellulären Ca^{++}-Angebot. Eine entsprechende Forderung resultiert aus den Messungen von BARANY (1967), der für verschiedene Muskeltypen einen ausschliesslich von der spezifischen Aktomyosin-ATPase-Aktivität abhängigen V_{max}-Wert fand.

Für die Interpretation der Nachdehnungserscheinungen, die wir trotz dieses zusätzlichen Fragenkomplexes stets im Auge behalten wollten, erschienen uns ergänzende elektrophysiologische Untersuchungen des Membrangeschehens während der dehnungsinduzierten Relaxationsphase unerlässlich.

TEIL 2: METHODIK

2.1. Das Versuchsobjekt.

Die vorliegenden Experimente wurden an 44 isolierten Papillarmuskeln des rechten Herzventrikels von unvorbehandelten Katzen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilungen in Abb.1a und b vermitteln eine graphische Übersicht über Länge und Querschnitt der verwendeten Herzmuskelpräparate. Die Länge L_o sowie der Querschnitt F_o beziehen sich auf den isotonisch tätigen Papillarmuskel unter Nullast.

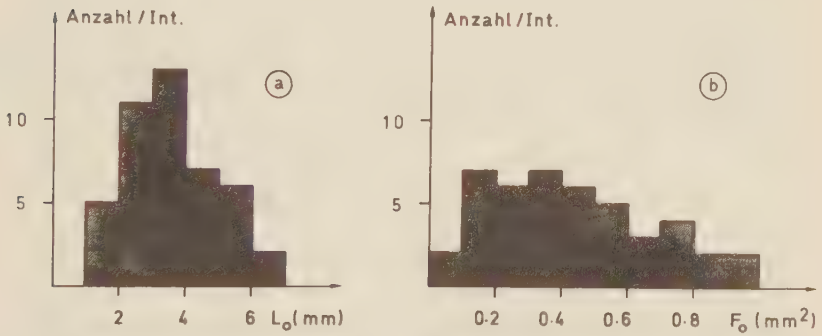


Abb.1. Häufigkeitsverteilung
a) der Länge L_o (Int. = 1 mm)
b) des Querschnitts F_o (Int. = 0.1 mm^2)
der verwendeten Katzenpapillarmuskeln unter Nullast.

2.2. Narkoseart und Präparation.

Den Versuchstieren injizierten wir 2,5 ml/kg Körpergewicht einer 50%-igen Urethanlösung intraperitoneal.

Durch einen parasternalen Längsschnitt wurde der Thorax eröff-

net, und das Herz nach Abtrennen der Gefässe schnellstens entnommen. Die weitere Präparation -Entfernen des Perikards, Eröffnen des rechten Ventrikels sowie Dissektion eines Papillarmuskels- erfolgte in einer Präparierschale, die ständig mit karbogenisierter Tyrodelösung (Zusammensetzung s.Abschn.2.5) perfundiert war.

Der rechte Ventrikel wurde, von der Arteria pulmonalis ausgehend, entlang dem Sulcus interventricularis anterior aufgeschnitten. Die Selektion und Präparation geeigneter Musculi papillares septales führten wir unter einem Stereomikroskop (Fa. Carl Zeiss: Stereomikroskop III) bei 10-facher Vergrösserung aus: In situ wurde um die Spitze und Basis der Muskeln eine feine Seidenfadenligatur gelegt, und jeweils ein extrem feiner Haken proximal davon eingestochen. Mit Hilfe eines Pinzettenscherchens trennten wir anschliessend die Papillarmuskeln distal der Ligaturen von den Chordae tendineae und dem Septum ab und fixierten sie unverzüglich im Muskelbad am Kraftaufnehmer und isotonischen Hebel (s.Abschn.2.3).

2.3. Der mechanophysiologische Versuchsaufbau.

Die Abb.2 vermittelt einen ersten, groben Überblick über die einzelnen weitgehend selbst entworfenen Elemente der eigentlichen Registrierzentraleinheit und ihre räumliche Anordnung zueinander. Eine Aufgliederung nach verschiedenen Funktionsgruppen erweist sich in der weiteren Beschreibung als zweckdienlich.

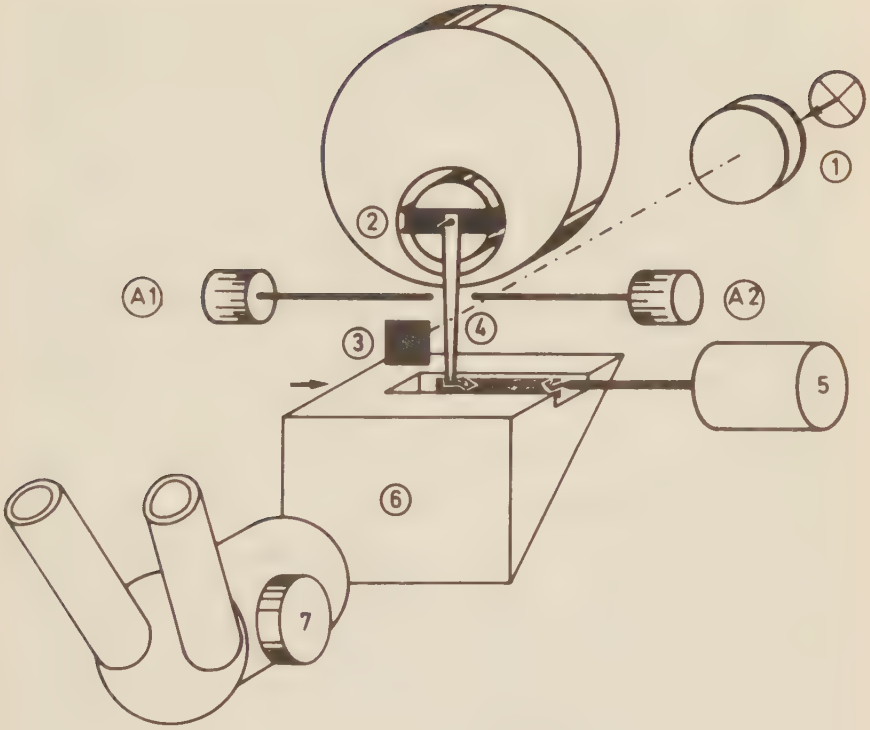


Abb.2. Schematische Darstellung der Registrierzentraleinheit. (1) Lichtquelle und Linsensystem für die photoelektrische Längenmessung. (2) Drehspule im permanenten radialen Magnetfeld. (3) Differentialphotoelement. (4) Isotonischer Hebel, der zugleich als bewegliche Blende im Lichtstrom fungierte. (5) Induktiver Kraftaufnehmer. (6) Muskelbad mit Reizelektroden. Der Pfeil markiert den Eintritt der Nährlösung. (7) Stereomikroskop. (A1) und (A2) Mikrometerschrauben, die als mechanische Anschläge dienten.

2.3.1. Die Beschreibung des Muskelbads sowie des Superfusions- und Beobachtungssystems.

Das in Plexiglas gearbeitete Muskelbad war an einen Mikromani-

pulator gekoppelt, der ein genaues Justieren des Bades bezüglich des horizontal eingespannten Muskels gewährleistete. Zusammen mit den beiden Fixationspunkten tauchte der Muskel einfach in eine schmale, nach oben geöffnete Rinne (Querschnitt=0,35cm^2), die, wie in Abb.3 skizziert, an das Superfusionssystem angeschlossen war. Dank ihres kleinen Querschnitts erzielten wir bei konstanter Pumpenförderleistung von 10 ml/min die ausreichend hohe Strömungsgeschwindigkeit von ca. 0,5 cm/sec. Da der eingespannte Muskel nur von unten her ungehindert zu beobachten war, lenkten wir den Beobachtungsstrahlengang mit Hilfe der prismatischen Formgebung des Muskelbads nach vorne um. Auf diese Weise konnten wir den tätigen Muskel durch das Stereomikroskop vollkommen ungehindert und unverzerrt beobachten und vermessen.

2.3.2. Die Kraftmessung.

Die Messung der Kraft kann auf eine Wegmessung zurückgeführt werden, sofern man sie an geeignete, elastisch verformbare Messkörper angreifen lässt. Um bezüglich des Messobjekts "Muskel" möglichst rückwirkungsfrei registrieren zu können, sind die der Kraft proportionalen Wegänderungen unbedingt klein zu halten. Wir bedienten uns eines induktiven Wegaufnehmers der Fa.Hottinger Baldwin Messtechnik. Der ferromagnetische Tauchanker, der in den Kernkanal einer zylinderförmigen Differentialdrossel eintauchte, wurde in seiner axialen Bewegung durch extrem harte Cu-Be-Federn geführt. Eine Kraft von 10^3 dyn verursachte die sehr kleine Wegänderung von 0,7 µ. Dank der geringen Dehnbarkeit dieses elastischen Rückstellsystems (7×10^{-4} µ/dyn) besass das System Aufnehmer+Haltebügel (s.Abb.2) die ausreichend hohe Eigenfrequenz von 410 Hz.

Zu Abb.3. (1) Vorratsgefäss für die Nährlösungen. (2) Ausströmerstein für das Carbogen-Gas. (3) Mehrfachwegehahn zum Anschluss anderer Vorratsgefässe. (4) Präzisionsrollerpumpe (Fa. LKB-Produkter AB: Perpex 10200). (5) Ultra-Thermostat (Fa.Colora: NB/DS-1222). (6) Pufferelement zum Auffangen störender Gasbläschen. (7) Muskelbad mit Auffanggefäss.

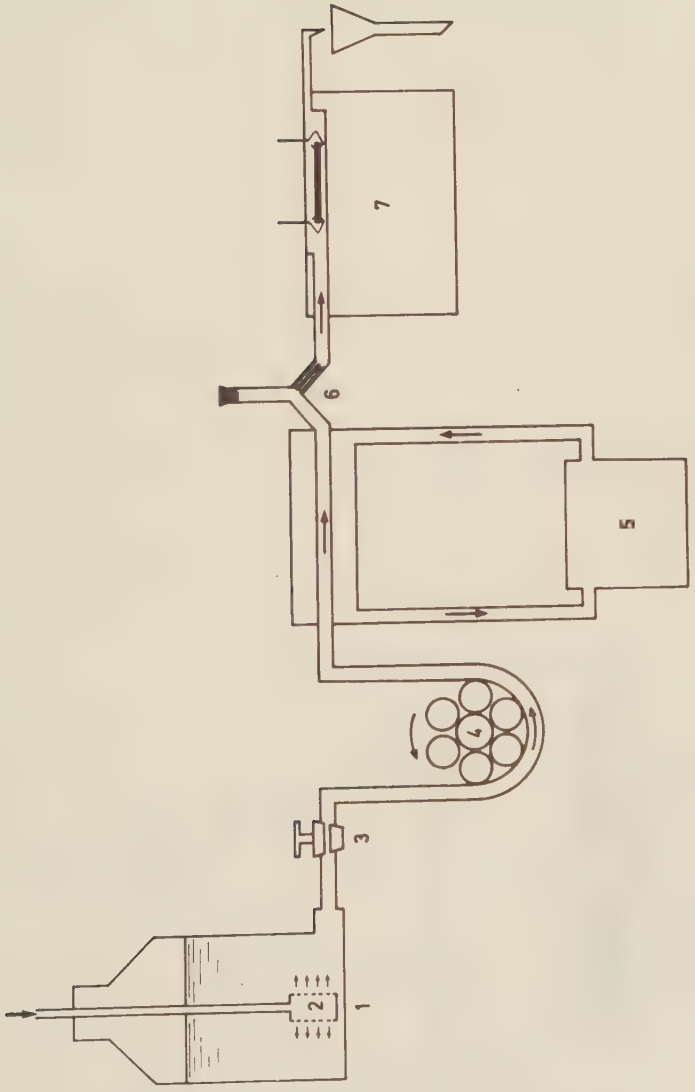


Abb.3. Schematische Darstellung des Superfusionssystems.

Die Differentialdrossel wurde als die eine Hälfte einer WHEAT-STONE-Brücke an einen Trägerfrequenz-Verstärker (Fa.Hottinger: KWS/II-5; 5 kHz Trägerfrequenz) angeschlossen, der die Kraft in eine proportionale Ausgangsspannung transformierte. Der Messfehler belief sich auf <10 dyn, bezogen auf einen Vollausschlag von 820 dyn im empfindlichsten Messbereich.

2.3.3. Die Längenmessung.

Im optisch korrigierten Strahlengang einer 50 W-Halogenlampe bewegte sich direkt in Front eines Differentialphotoelements eine kleine Blende (s.Abb.4), die mit dem isotonischen Hebel verklebt war. Die Messung des längenproportionalen Differenzphotostroms erfolgte nach vorheriger Transformation in eine proportionale Differenzspannung mit Hilfe eines DC-Verstärkers (Fa. Tönnies: O 464). Der Messfehler lag unter 1 µ bei empfindlichster Registrierung, die obere Grenzfrequenz über 10 kHz. Das Messystem zeichnete sich in einem Bereich von 4 mm durch eine Linearität zwischen Längenänderung und Differenzspannung aus.

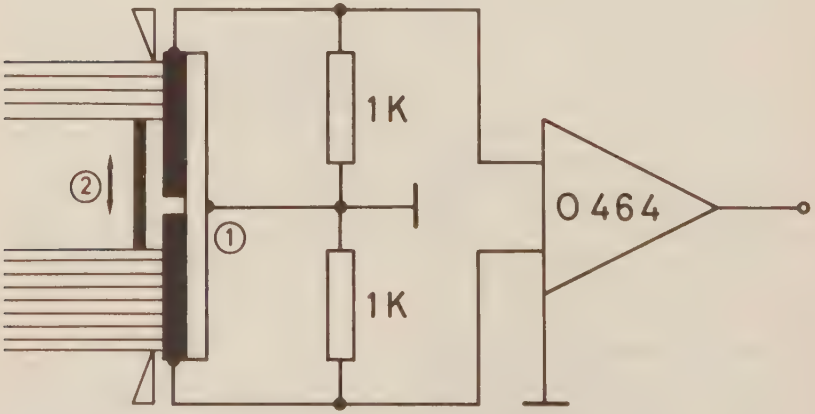


Abb.4. Das Schaltbild für die photoelektrische Längenmessung. (1) Das Differentialphotoelement. (2) Die Blende im Lichtstrom.

2.3.4. Das belastungserzeugende System.

a) Die Mechanik.

Als Folge der auftretenden hohen Muskelbeschleunigungen ist es unumgänglich, die sich verkürzenden Muskelpräparate weitgehend trägheitsfrei zu belasten. D.h. angreifende Kräfte waren möglichst massenlos auf die Muskeln zu übertragen. Ein Drehspulgalvanometer erschien uns nach vorherigem Umbau als geeignetes Instrument hierfür: Bekanntlich erfährt eine stromdurchflossene Drehspule im Magnetfeld ein Drehmoment, das unter der Voraussetzung eines zur Spulenachse radialen Feldlinienverlaufs proportional zum Strom, hingegen unabhängig von der momentanen Spulenlage ist.

Die Rückstellfedern eines handelsüblichen Milliampèremeters ersetzten wir durch dünnste spiralenförmige Stromzuführungen, reduzierten die Windungszahl der spitzengelagerten Drehspule und fixierten an ihr einen sich nach aussen verjüngenden, extrem leichten Magnesiumhebel, den wir schon mehrfach als isotonischen Hebel angesprochen haben. Dank der kleinen Winkelausschläge (einer Muskelverkürzung von 1 mm entsprach ein Ausschlag von $2{,}8^{o}$) transformierte er einerseits das Drehmoment der Spule in eine zum Muskel stets axial gerichtete Kraft. Andererseits reduzierte er die effektive Masse m* des Systems (m^* = Trägheitsmoment/Hebellänge^2).

Die Bestimmung der effektiven Masse m* und der Dämpfungskonstanten k des Systems:

Eine sehr leichte Schraubenfeder mit der Federkonstanten D = 3960 dyn/cm wurde anstelle eines Muskels in unser System eingespannt und anschliessend in das Bad eingetaucht. Durch Applikation sinusförmiger Wechselströme variabler Frequenz f erzielten wir erzwungene Schwingungen des Gesamtsystems, die den Amplituden- und Phasengang in Abb.5 aufwiesen.

Die Lösung des eingeschwungenen Zustands, die aus der Differentialgleichung:

$$m^*\ddot{x} + k\dot{x} + Dx = P_o e^{i\omega t} \qquad (2.1)$$

folgt, wobei m* die effektive Masse (m* >> Masse der Feder),

k die Dämpfungskonstante, D die Federkonstante, $P_o e^{i\omega t}$ die Zeitfunktion der erregenden Kraft symbolisiert, erlaubt es, m* und k aus Messwertpaaren der Abb.5 zu errechnen.

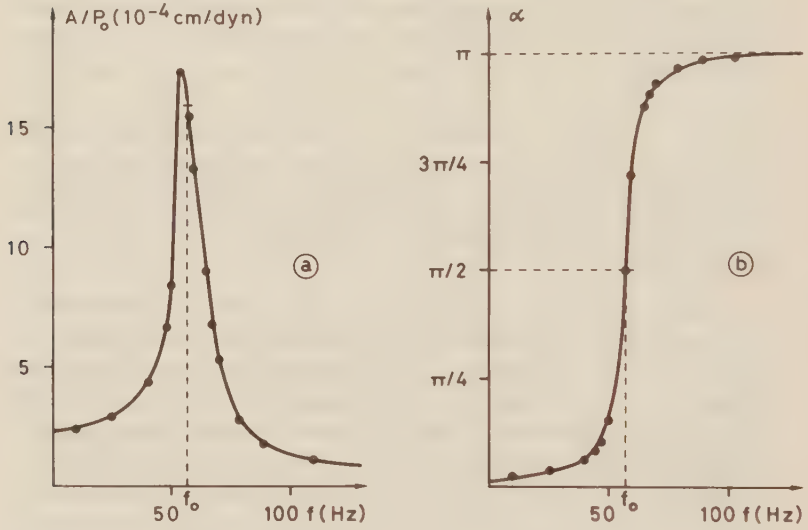


Abb.5. Amplituden- und Phasengang erzwungener sinusförmiger Schwingungen des Gesamtsystems:
a) Die Schwingungsamplitude A bezogen auf die Kraftamplitude P_o,
b) der Phasenwinkel α
als Funktion der Frequenz f. f_o markiert die Stelle der Eigenfrequenz des an die Feder mit der Konstanten D = 3960 dyn/cm gekoppelten Messystems.

Die Lösung des eingeschwungenen Zustands lautet:

$$x = A e^{i(\omega t - \alpha)} \tag{2.2}$$

wobei sich Amplitude A und Phasenwinkel α, wenn man

$$\omega_o^2 = \frac{D}{m^*} \tag{2.3}$$

setzt, berechnen lassen nach:

$$A = \frac{P_o}{\sqrt{m^{*2}(\omega_o^2 - \omega^2)^2 + k^2\omega^2}} \tag{2.4}$$

$$\tan \alpha = \frac{\omega k}{m^*(\omega_o^2 - \omega^2)} \qquad (2.5)$$

Aus Gl.(2.4) und (2.5) gewinnt man durch Umformung folgende Beziehungen:

$$m^* = \frac{D - \frac{P_o}{A}\cos\alpha}{\omega^2} \qquad (2.6)$$

$$k = \frac{P_o \sin\alpha}{A\,\omega} \qquad (2.7)$$

Messwerte aus Abb.5 in die Gl.(2.6) und (2.7) eingesetzt, liefern die numerischen Werte:

$m^* \approx 3 \times 10^{-2}$ g und $k \approx 1{,}5$ dyn sec/cm.

Für die höchsten Geschwindigkeiten und Beschleunigungen, die in quick-release-Experimenten auftraten, resultiert daraus als obere Schranke für die Summe aus Trägheits- und Reibungskräften ein Wert von 4-5 dyn.

Die Dehnbarkeit des Systems bei direkter starrer Kopplung des isotonischen Hebels an den Kraftaufnehmer betrug:

$$1/D_{system} = 10^{-2}\ \mu/\text{dyn}.$$

Zwei Mikrometerschrauben A1 und A2 (s.Abb.2), die als mechanische Anschläge für die Bewegung des isotonischen Hebels dienten, waren für die Gewinnung der unterschiedlichen Zuckungsformen unerlässlich.

Das gesamte Registrierzentralsystem war auf einem Schwingungstisch plaziert, der dank seiner grossen Masse und einer zweifachen elastischen Kopplung an den übrigen Laborraum äussere Störschwingungen abblockte.

b) Die Elektronik.

Um das Belastungsmuster der uns interessierenden Einzelzuckungen elektronisch erzeugen zu können, bedurfte es zweier umschaltbarer Stromkreise. Der Umschaltvorgang sollte triggerbar sein und mit grösstmöglicher Geschwindigkeit erfolgen. Die von uns dafür entworfene Schaltung ist in Abb.6 wiedergegeben. Die bei-

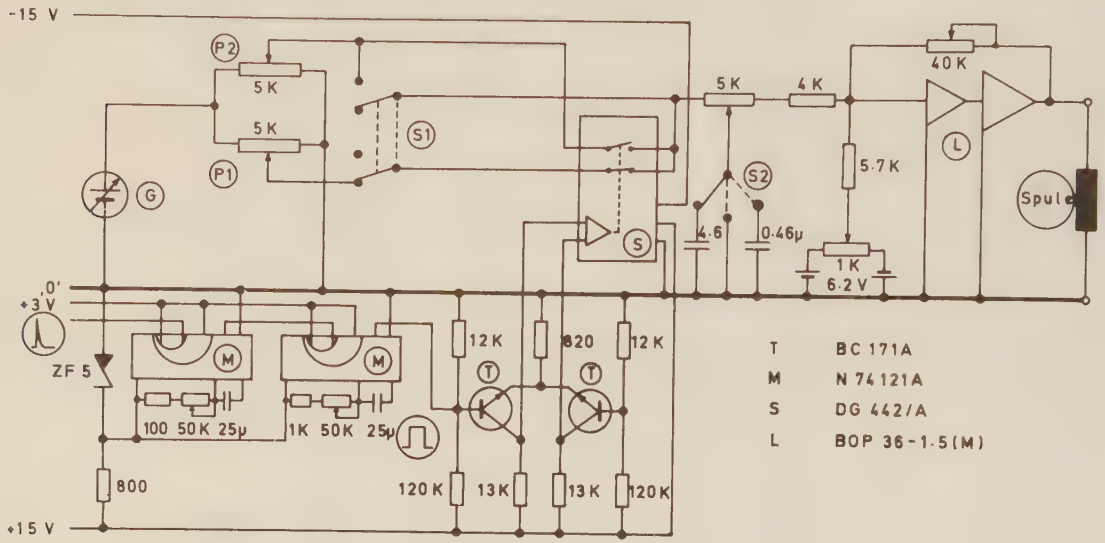


Abb.6. Das Schaltbild der Steuerungseinheit für den Spulenstrom. (Erläuterungen s. Text)

den 10-Gang-Potentiometer P1 und P2 erlaubten eine getrennte Vorwahl zweier unabhängiger Steuerspannungen. Manuell konnten mit Hilfe des Schalters S1 zwei entsprechende Ströme der Spule alternierend aufgeprägt werden. Ein getriggertes Umschalten gestattete der elektronische Schalter S, der Schaltzeiten um 1µsec gewährleistete. Er wurde von einem Schaltzeitgeber gesteuert, der seinerseits durch das Reizgerät (s.Abschn.2.3.5) getriggert war. Der Schaltzeitgeber basierte auf zwei gekoppelten monostabilen Multivibratoren M, die entsprechend der äusseren Bestückung einen Rechteckimpuls mit einstellbarer Plateaulänge und Verzögerungszeit bezüglich des Reizimpulses abgaben. Vor den spannungsgesteuerten Leistungsverstärker L wurde als Dämpfungsglied ein variabler Tiefpass geschaltet, der speziell in quick-release-Experimenten sprunghafte Spannungsänderungen in exponentielle zu transformieren gestattete. Der Leistungsverstärker, bestehend aus einem Spannungsverstärker und einer Leistungsstufe, stammte von der Fa.Kepco. Sein Verstärkungsfaktor konnte kontinuierlich variiert werden.

Die Drehspule, die wir mit 150 Windungen eines 0,045 mm starken Cu-Lackdrahtes versahen, wies einen ohmschen Widerstand von 92 Ω auf. Sie konnte unbedenklich mit Ströme bis zu 150 mA belastet werden, was einer effektiven Maximallast von ca.3000 dyn entsprach.

2.3.5. Die elektrische Reizung des Muskels und das Reizgerät.

Die Stimulation der Muskelpräparate erfolgte im elektrischen Feld zweier plattenförmiger Platinelektroden (13x2 mm), die lateral der Muskeln plaziert waren (s.Abb.2).

Unser "Rechteckreizgerät" (Fa.Tönnies:Typ D) lieferte elektrische Impulse mit frei wählbarer Dauer, Amplitude und Folgefrequenz. Das Impulsmuster wurde über eine Reizisoliereinheit (R_a = 1 kΩ) stromkonstant und erdfrei dem Lastwiderstand von 100 Ω, der hauptsächlich in der zwischen den Elektroden befindlichen Flüssigkeitsschicht bestand, angepasst.

Als Reizmuster wählten wir stets, von wenigen Ausnahmefällen

abgesehen, Rechteckimpulse mit einer Folgefrequenz von 0,5 Hz und einer Plateaudauer von 2 msec. Die Reizstärke lag ca. 10 % über der jeweiligen muskulären Reizschwelle, was einer Stromdichte zwischen 0,1 und 0,2 mA/mm^2 entsprach.

Über einen zweiten Ausgang stand uns zur Triggerung des Schaltzeitgebers sowie der übrigen Registriereinheiten (s.Abb.7) eine synchrone Nadelimpulsfolge zur Verfügung.

2.3.6. Das Blockschaltbild des kompletten Versuchsaufbaus und und die peripheren Registriergeräte.

Das Blockschaltbild der Abb.7 zeigt den kompletten mechanophysiologischen Versuchsaufbau in schematischer Vereinfachung. Den Geräten der Zentraleinheit (links der gestrichelten Vertikalen) waren bereits die vorhergehenden Abschnitte ausführlich gewidmet.

Die den Messgrössen P und L proportionalen Ausgangsspannungen der Zentraleinheit wurden einem Vierspur-Physioscop (Fa.Tönnies: G 107) zugeführt. Dieses Grossgerät besteht im wesentlichen aus einem 4-Kanal-Beobachtungskathodenstrahloszillograph und einem vollkommen synchron geschalteten Tochter-KO, dessen Schirm mit einer fest installierten Präzisionsfilmkamera (Fa.Tönnies: Recordine) photographiert werden kann. Die Kamera, deren Verschluss von der KO-Kippspannung gesteuert wird, liefert wahlweise Einzelbilder im Format 90x90 mm oder Laufbilder mit variabler Film-

Zu Abb.7. (1) Differentialphotoelement. Die Blende ist in Wirklichkeit mit dem isotonischen Hebel verklebt. (2) Drehspulsystem mit isotonischem Hebel. (3) Reizelektrodenpaar. (4) Steuereinheit für den Spulenstrom. (5) Schaltzeitgeber. (6) Reizgerät. (7) Reizisoliereinheit. (8) Induktiver Kraftaufnehmer. (9) Trägerfrequenz-Messverstärker für das Kraftsignal. (10) DC-Differenzverstärker für das Wegsignal. (11) Differenzierglied. (12) Beobachtungs-KO. (13) Registrier-KO. (14) Präzisionsfilmkamera. (15) 2-Kanal-Pigmentdirektschreiber. (16) 4-Kanal-Analogspeicher. (17) Mikrophon.

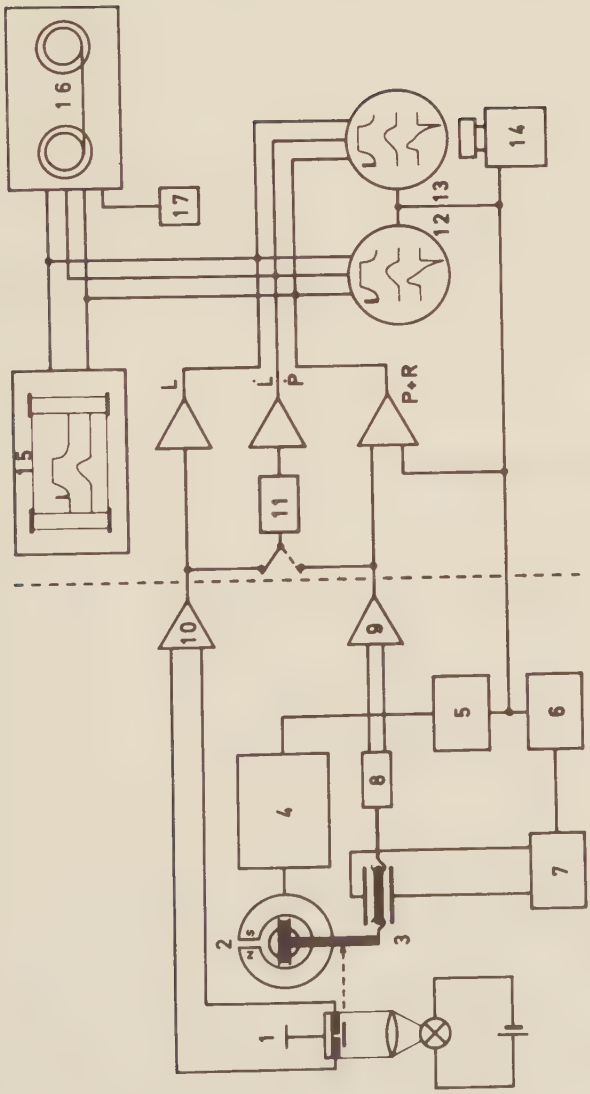


Abb.7. Das Blockschaltbild des kompletten mechanophysiologischen Versuchsaufbaus.
(Erläuterungen S.20)

geschwindigkeit zwischen 0,25 - 500 mm/sec.

Die Messignale P und L konnten mittels eines eingebauten RC-Differenzierglieds (Zeitkonstante 0,5 msec) alternativ differenziert werden. Die Ausgänge des Physioscops wurden parallel an einen 2-Kanal-Pigmentdirektschreiber (Fa.Schwarzer: Physioscript Typ PEE 4, obere Grenzfrequenz bei Schreibbreite von 42 mm: 160 Hz) sowie einen 4-Kanal-Analogspeicher (Fa.Dorsch: 415 A) gelegt. Der Schreiber erlaubte bei geringem Papiervorschub, Langzeithüllkurven der beiden Messignale P und L aufzuzeichnen. Der Analogspeicher erwies sich besonders in der Selektion spezieller Einzelsignale als sehr vorteilhaft. Ein zusätzlicher Gewinn ergab sich aus der Möglichkeit einer nachträglichen Zeittransformation der Originalsignale.

2.4. Die elektrophysiologische Registriereinheit.

Neben den Messungen rein mechanischer Grössen waren wir auch an einer Darstellung der elektrischen Spannungsdifferenzen zwischen Aussen- und Innenmilieu der Zellen eines isometrisch tätigen Herzmuskels interessiert. Wir bedienten uns in der Messung der Aktionspotentiale feinster Mikroelektroden, die unter Mikroskopkontrolle in die Einzelzelle eingestochen wurden. Sie erlaubten dann, die Spannung des Intrazellulärraumes gegen eine Bezugselektrode im Aussenmilieu abzugreifen.

Die Mikroelektroden waren mit 3-molarer KCl-Lösung gefüllte Glaskapillaren, die von uns einseitig zu einer extrem feinen Spitze (Spitzendurchmesser < 1 µ) ausgezogen wurden. In sie tauchte eine Elektrode 2. Art (Ag/AgCl-Elektrode) ein. Die Bezugselektrode desselben Typs hatte direkten Kontakt mit der Badflüssigkeit.

Da brauchbare Mikroelektroden einen Widerstand > 10^7 Ω aufweisen sollten, um bezüglich des Zellgeschehens nahezu rückwirkungsfreie Spannungsmessungen zu gewährleisten, bedurfte es eines speziellen, hochohmigen Gleichspannungsmessverstärkers. Wir bedienten uns eines DC-Differenzverstärkers (Fa.Tönnies: O 464), dem ein Impedanzwandler vorgeschaltet war. Der Eingangswider-

stand betrug 5×10^{9} Ω, die Eingangskapazität 10^{-13} F. Der Messverstärker ermöglichte zugleich die direkte Messung des Mikroelektrodenwiderstands, der bekanntlich als wichtigstes Auswahlkriterium für geeignete Ableitelektroden fungiert.

2.5. Die Zusammensetzung der Nährlösung.

Das Ganzherz während der Präparation sowie die eingespannten Myokardpräparate waren ständig von Tyrodelösung folgender Zusammensetzung umspült (Konzentrationen in mM/l):

Glucose	10,6	$NaHCO_3$	20,0
Saccharose	13,2	NaCl	130,5
KCl	4,9	NaH_2PO_4	0,8
$CaCl_2$	2,2		

Die Lösungen waren ununterbrochen von einem Carbogen-Gasgemisch (95 Vol% O_2 + 5 Vol% CO_2) durchperlt. Der p_H-Wert der 30^{o} C warmen, thermostatisierten Nährlösung lag im Bereich von 7,3 - 7,4.

Die geringen Verschiebungen im osmotischen Druck als Folge geänderter Ca^{++}-Konzentrationen, wie sie in einzelnen Versuchsreihen erforderlich waren, blieben unkorrigiert.

2.6. Eichung der Messgeräte und Masseinheiten.

Die Krafteichung bezog sich auf Präzisionsgewichte.

Die Längenmessung eichten wir mit Hilfe des Stereomikroskops bei 40-facher Vergrösserung.

In der Eichung des Differenziergliedes bedienten wir uns dreieckförmiger Wechselspannungen bekannter Flankensteilheit,die einem Funktionsgenerator (Fa.Krohn-Hite: 5100 A) entstammten.

Geeichte äquidistante Zeitmarkierungen, in die photographischen Aufnahmen eingekoppelt, legten die Zeitskala fest.

Ein im Physioscop eingebauter Eichspannungsgenerator erlaubte,

Eichspannungen bekannter Grösse während der Messung von Aktionspotentialen einzutasten.

In der Wahl der Masseinheiten hielten wir uns fast ausnahmslos an das Zentimeter-Gramm-Sekunden-System (cgs-System), aus dem sich die Krafteinheit "dyn" ableitet.

Der allgemeinen Gepflogenheit folgend, normierten wir die Muskelkräfte auf den Querschnitt der unbelasteten Muskelpräparate. Obwohl solchermassen normierte Kräfte formal die Dimension einer mechanischen Spannung aufweisen, werden wir für sie weiterhin den Kraftbegriff beibehalten.

2.7. Der Versuchsablauf.

Vor Beginn des eigentlichen Messprogramms mussten sich die eingespannten Papillarmuskeln ca. eine Stunde lang mit einer Frequenz von 0,2 Hz isotonisch gegen Nullast kontrahieren. Diese "Einschlagperiode" erschien uns ausreichend lang für den biologischen Anpassungsprozess des Präparats an seine neue chemische Umgebung.

Wie bereits eingangs erwähnt, wollten wir uns auf die Analyse einiger ausgewählter Kontraktionsformen beschränken. Über ihre experimentelle Erzeugung sowie über den entsprechenden Zeitverlauf von Kraft und Muskellänge möchten wir hier einige Anmerkungen machen.

2.7.1. Die Gruppe der idealen Unterstützungszuckungen.

Ideale Unterstützungszuckungen zeichnen sich durch eine Konstanz der Nachbelastung aus. Ihre experimentelle Erzeugung bedarf nur eines einzigen Spulenstromkreises.

D i e e i g e n t l i c h e U n t e r s t ü t z u n g s z u c k u n g .

Fügt man der Vorbelastung, die den diastolischen Dehnungsgrad bestimmt, eine zusätzliche Last (= Nachbelastung) hinzu,so be-

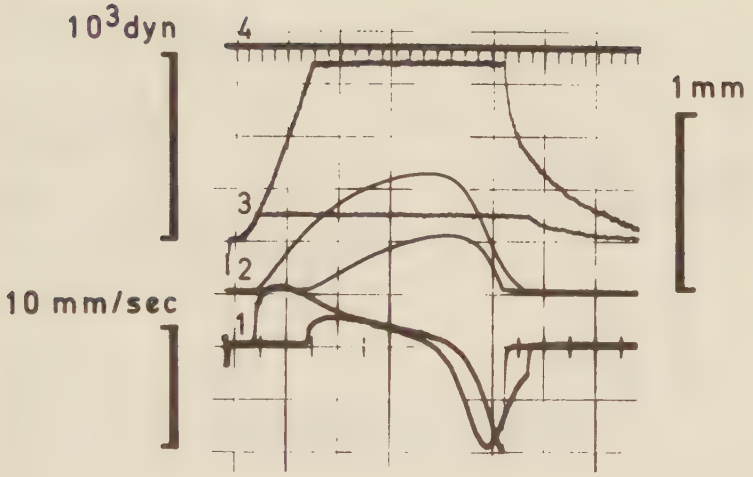


Abb.8. Originalregistrierungen zweier Unterstützungszuckungen unter konstanter Vor-, aber variabler Nachbelastung. Der Zeitverlauf des 1. Differentialquotienten des Wegs (1), des Wegs (2) sowie der Kraft (3) ist wiedergegeben. In Spur (4) sind Zeitmarkierungen in Abständen von 20 msec gesetzt.

ginnt die Kontraktion zunächst isometrisch. Sobald der Muskel jedoch in der Lage ist, Vorbelastung + Nachbelastung zu bewegen, wird er sich isotonisch verkürzen. Die initial isometrische Kontraktion schlägt somit in eine isotonische um, was um so früher geschieht, je kleiner die Nachbelastung gewählt ist (s.Abb.8).

D i e i s o m e t r i s c h e K o n t r a k t i o n .

Die isometrische Kontraktion kann als Grenzfall einer Unterstützungszuckung unter einer vom Muskel aktiv nicht zu bewegenden Nachbelastung definiert werden. Der Muskel entwickelt Spannung, ohne sich zu verkürzen (s.Abb.9). Diesen Kontraktionsablauf realisierten wir entweder dadurch, dass wir einen maximalen Strom durch die Spule schickten, die dann ihrerseits den isotonischen Hebel mit höchster Kraft gegen den Anschlag A1 (s.Abb.2) drückte, oder aber dadurch, dass wir bei Stromlosigkeit der Spule ei-

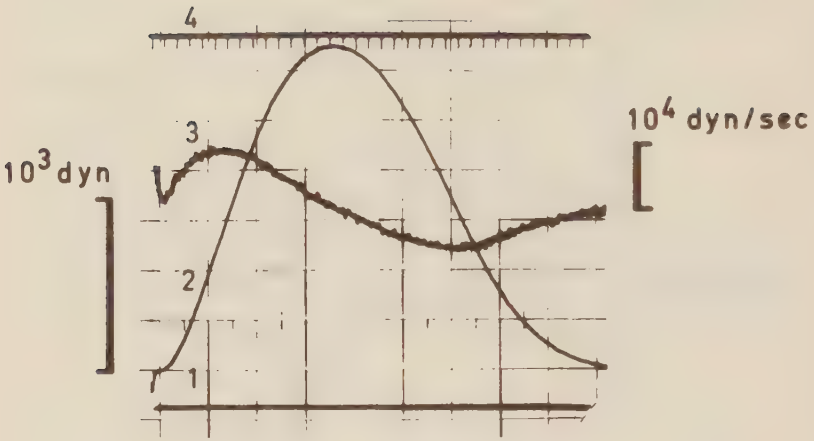


Abb.9. Originalregistrierung einer isometrischen Kontraktion. Der Zeitverlauf der Länge (1), der Kraft (2) sowie des 1. Differentialquotienten der Kraft (3) ist wiedergegeben. In Spur (4) wiederum Zeitmarkierungen.

ne mögliche Verkürzung des Muskels durch Anschlag A2 blockierten.

D i e i s o t o n i s c h e K o n t r a k t i o n .

Senkt man die Nachbelastung eines Muskels auf den Wert Null, so verkürzt er sich von Anfang an. Die Last, die er dabei bewegt, entspricht natürlich der Vorbelastung. Dieser Kontraktionstyp bedarf keines mechanischen Anschlags.

2.7.2. Die quick-release-Zuckung.

Reduziert man im Verlauf einer Kontraktion abrupt die Belastung, so setzt, unter der Voraussetzung einer hinreichend starken Entlastung, nach einer sprunghaften passiven Verkürzung eine isotonische Verkürzung des Muskels gegen die reduzierte Belastung ein. Dabei kann das quick-release während einer isometrischen

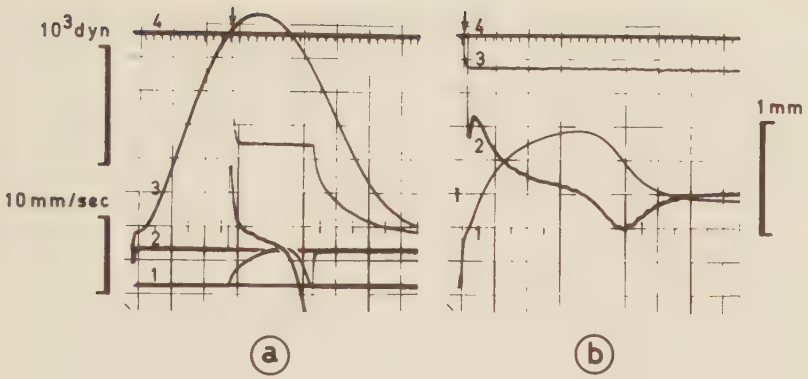


Abb.10. Originalaufzeichnung von quick-releases
a) aus einer isometrischen Kontraktion
b) aus einer isotonischen Kontraktion.
Die Pfeile markieren den Zeitpunkt des quick-release. In beiden Aufnahmen ist der Zeitverlauf des Wegs in Spur (1), seines 1. Differentialquotienten in Spur (2), der Kraft in Spur (3) wiedergegeben. Zeitmarkierung wiederum in Spur (4). In Aufnahme (a) ist zusätzlich der entsprechende komplette isometrische Kontraktionsablauf hineinprojiziert.

(Abb.10a) oder isotonischen Kontraktion (Abb.10b) erfolgen. Elektronisch liess sich das hierfür erforderliche Belastungsmuster dadurch erzeugen, dass der Schalter S (s.Abb.6) nach der frei wählbaren Verzögerungszeit bezüglich des Reizimpulses die Spule mit dem Stromkreis verband, für den ein entsprechend niedrigerer Strom eingestellt war. Der abrupte Belastungswechsel konnte wahlweise stufenförmig oder exponentiell ablaufen.

2.7.3. Die Änderung der Muskelvordehnung.

Vordehnungsänderungen des isometrisch tätigen Herzmuskels konnten wir einerseits mit Hilfe des Anschlags A1 erzielen, dem der isotonische Hebel, eine genügend hohe Anpresskraft vorausgesetzt, in jeder Verschiebung folgte. Andererseits induzierte eine abrupte Belastungsänderung, wie sie elektronisch realisierbar war, eine sprunghafte Längenänderung des Muskels, die durch die bei-

den Anschläge A1 und A2 begrenzt werden konnte. Die Änderung korrespondierte dann direkt mit dem Abstand der beiden Anschlagspitzen. Vordehnungsänderungen des isotonisch tätigen Muskels wurden ausschliesslich durch entsprechende Variation der Spulenstromstärke ausgelöst. Die beiden Anschläge traten natürlich hierfür nicht in Aktion.

2.7.4. Die Versuchsauswertung.

Abgesehen von der Vorbelastung, deren Betrag wir unmittelbar aus der Eichkurve für die Drehspule ablesen konnten, ermittelten wir sämtliche weiteren Daten aus der Schreiberregistrierung (Langzeitanalyse) und den photographischen Einzelbilder (Kontraktionsanalyse).

In der weiteren Datenverarbeitung bedienten wir uns eines elektronischen Rechners (Fa.Hewlett-Packard: 9820 A), der über 427 Register -dies entspricht ungefähr 3k- sowie über eine zusätzliche Funktionsbibliothek (Math ROM) verfügte.

TEIL 3: ERGEBNISSE

3.1. Theoretischer Teil.

Dieser Abschnitt ist einigen theoretischen Überlegungen vorbehalten, die für die Analyse der späteren Experimente unerlässlich sind.

3.1.1. Empirische Formeln zur Beschreibung des isometrischen Mechanogramms.

In der mathematischen Analyse isometrischer Mechanogramme (GÜLCH 1971a) besitzt man ein empfindliches Werkzeug, um mögliche Änderungen des Zeitverlaufs von Einzelzuckungen, die durch Variation der Vorbelastung oder durch Applikation von Pharmaka auszulösen sind, zu untersuchen und quantitativ zu bewerten. Zu diesem Zweck zerlegen wir, wie in Abb.11 angedeutet, das isometrische Mechanogramm in eine Anstiegs- und Erschlaffungsphase, entsprechend $p_a(t)$ und $p_e(t)$. Die Messungen beweisen, dass diese beiden Kurvenabschnitte einen unterschiedlichen funktionalen Charakter besitzen.

D i e A n s t i e g s p h a s e $p_a(t)$.

In der Anstiegsphase lässt sich die funktionelle Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Zeit am besten durch die empirische Formel:

$$p_a = \kappa t^{\alpha} e^{-\beta t} \qquad (3.1)$$

beschreiben. Die bezüglich der Zeit t konstanten Grössen κ, α und β können jedoch, wie sich in späteren Experimenten erweisen wird, Funktionen der Vorbelastung sowie chemischer Interventionen sein. Die Abgleichmethode erlaubt nun, erstens die Richtigkeit dieses empirischen Ansatzes zu testen und zweitens die numerischen Werte dieser "Zuckungsparameter" zu bestimmen.

Logarithmiert man Gl.(3.1) zur Zeit t und t + Δt und subtrahiert beide Gleichungen voneinander, so resultiert folgender

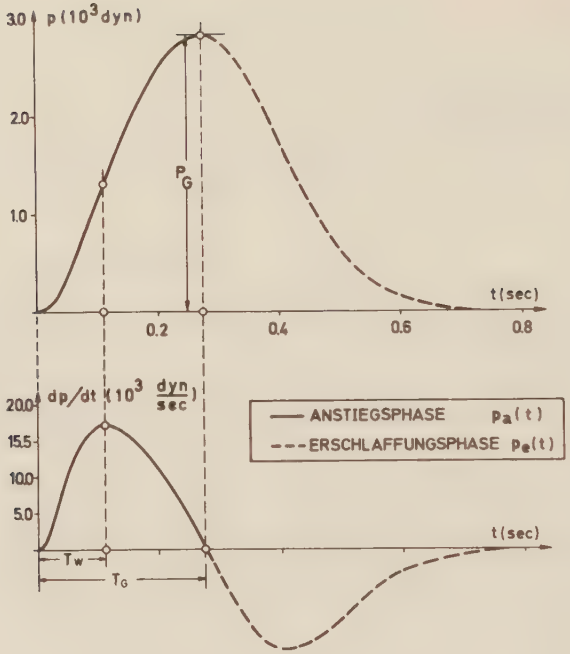


Abb.11. Das isometrische Mechanogramm p(t) (=entwickelte Kraft) mit seinem 1. Differentialquotienten dp/dt. P_G symbolisiert die Gipfelkraft, T_G die Gipfelzeit und T_W die Wendepunktszeit.

Ausdruck:

$$\ln \frac{p_a(t+\Delta t)}{p_a(t)} = \alpha \ln \frac{t+\Delta t}{t} - \Delta t \beta \qquad (3.2)$$

Bilden die gegebenen t-Werte eine arithmetische Folge der Schrittweite Δt, so rektifiziert man:

$$Y = \ln \frac{p_a(t+\Delta t)}{p_a(t)} = \Delta^{(1)}(\ln p_a) \qquad (3.3)$$

$$X = \ln \frac{t+\Delta t}{t} = \Delta^{(1)}(\ln t) \qquad (3.4)$$

Man erhält eine Gerade mit der Gleichung:

$$Y = \alpha X - \Delta t \beta \qquad (3.5)$$

sofern sich Gl.(3.1) als brauchbare Approximation erweist. Die Geradensteigung ist direkt mit dem Parameter α identisch, während der Y-Achsenabschnitt die Zeitkonstante β festlegt. Den noch ausstehenden Parameter κ errechnet man über die Mittelwertbildung:

$$\sum_{i=1}^{n} \ln p_{ai} = \alpha \sum_{i=1}^{n} \ln t_i - \beta \sum_{i=1}^{n} t_i + n \ln \kappa \qquad (3.6)$$

wobei n die Gesamtzahl der zur Mitteilung herangezogenen Kurvenpunkte repräsentiert.

Verfügt man, wie in unserem Fall, nicht über einen Analog-Digitalwandler, so ist die Methode mit einem deutlichen Ablesefehler Δp_a behaftet, der besonders im Initialteil der Kurve stark zum Tragen kommt, wie die Formel für den relativen Fehler in Y beweist:

$$f = \frac{\Delta Y}{Y} = \pm \frac{\frac{\Delta p_a}{p_a(t)} + \frac{\Delta p_a}{p_a(t+\Delta t)}}{\ln [p_a(t+\Delta t)/p_a(t)]} \qquad (3.7)$$

Das folgende, mit diesem relativen Fehler f_i gewichtete Regressionsverfahren legt die wahrscheinlichste Gerade durch die Punktescharr (X_i/Y_i) : Mit Hilfe des Gewichtsfaktors

$$\tilde{f}_i = \frac{F}{f_i} \quad , \text{ wobei } \quad F = \sum_{i=1}^{n} 1/f_i \qquad (3.8)$$

errechnet sich die gewichtete Abstandsquadratsumme der Wertpaare (X_i/Y_i) von der zu bestimmenden Regressionsgeraden (3.5) zu:

$$A = n \sum_{i=1}^{n} (Y_i - \alpha X_i + \Delta t \beta)^2 \tilde{f}_i \qquad (3.9)$$

Die wahrscheinlichste Gerade ist durch eine Minimastelle von A ausgezeichnet, was nach einiger Umformung zu folgenden Beziehungen führt:

$$\alpha = \frac{\sum_{i=1}^{n} X_i Y_i \tilde{f}_i - \sum_i X_i \tilde{f}_i \sum_i Y_i \tilde{f}_i}{\sum_i X_i^2 \tilde{f}_i - (\sum_i X_i \tilde{f}_i)^2} \qquad (3.10)$$

$$\beta = \frac{1}{\Delta t} \left(\alpha \sum_{i=1}^{n} X_i \tilde{f}_i - \sum_i Y_i \tilde{f}_i \right) \qquad (3.11)$$

Die Güte dieser Approximation lässt sich aufgrund des Korrela-

tionskoeffizienten:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i y_i \tilde{f}_i - \sum_i x_i \tilde{f}_i \sum_i y_i \tilde{f}_i}{\left[\sum_i x_i^2 \tilde{f}_i - \left(\sum_i x_i \tilde{f}_i\right)^2\right]\left[\sum_i y_i^2 \tilde{f}_i - \left(\sum_i y_i \tilde{f}_i\right)^2\right]} \qquad (3.12)$$

abschätzen. Im Idealfall, wenn sämtliche Koordinatenwertpaare (X_i/Y_i) auf ein und derselben Geraden liegen, wird $|r|=1$. Ansonsten schwankt $|r|$ zwischen den Grenzen 0 und +1. Als untere Betragsschranke, bis zu der wir mit Sicherheit noch von einer linearen Abhängigkeit der Y_i- von den X_i-Werten sprechen können, betrachten wir im weiteren den Wert:

$$|r| = 0{,}95 \qquad (3.13)$$

D i e E r s c h l a f f u n g s p h a s e $p_e(t)$.

Der in Abb.11 gestrichelte Kurvenast kann durch die Funktion:

$$p_e = P_G e^{-\gamma(t - T_G)^\lambda} = P_G e^{-\gamma \bar{t}^\lambda} \qquad (3.14)$$

angenähert werden. Dabei ist $\bar{t} = t - T_G$, T_G die Gipfelzeit und P_G die Amplitude der entwickelten Kraft. Die Abgleichmethode liefert uns hier die Parameter γ und λ, die wiederum von der Vorbelastung sowie der chemischen Umgebung des Muskelpräparats abhängen können.

Wir gelangen durch zweimaliges Logarithmieren der Fkt.(3.14) zu dem Ausdruck:

$$\ln\{\ln[P_G/p_e(\bar{t})]\} = \lambda \ln \bar{t} + \ln \gamma \qquad (3.15)$$

Die aus den Messwertpaaren $(\bar{t}_i/p_{ei})$ errechneten Grössen:

$$X_i = \ln t_i \qquad (3.16)$$

$$Y_i = \ln\{\ln(P_G/p_{ei})\} \qquad (3.17)$$

müssten folgender Geradengleichung gehorchen:

$$Y = \lambda X + \ln \gamma \qquad (3.18)$$

erwiese sich die Fkt.(3.14) als geeignete Approximation. In der Berechnung von Y kommt ein möglicher Ablesefehler in p_e nur geringfügig zum Tragen. Man darf auf ein Gewichten in der weiteren Regressionsanalyse verzichten. Die Formeln(3.9) bis (3.12) sind folgendermassen für die Berechnung von γ und λ zu modifi-

zieren: α ist durch λ , $(-\beta\Delta t)$ durch $\ln\gamma$ zu ersetzen; dem Gewichtsfaktor F_i ist der konstante Wert 1/n zuzuordnen.

3.1.2. Die mathematische Analyse der Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen auf der Grundlage von quick-release-Experimenten.

Den Arbeiten von EDMAN (1972) und TEMPLETON (1973) ist zu entnehmen, dass Oszillationen, wie sie nach ungedämpfter Belastungsreduktion manifest sind, den Herzmuskel offenbar deaktivieren. Eine Dämpfung, die daher in einem zuverlässigen quick-release-Experiment unbedingt erforderlich ist, wirft leider ein neues Problem auf:

Wie lässt sich während eines gedämpften quick-release die passive Geschwindigkeitskomponente v_p von der Gesamtverkürzungsgeschwindigkeit v eines Muskels trennen?

Eine Unterscheidung zwischen v_p und v in der Konstruktion von Kraft-Geschwindigkeitskennlinien aus quick-release-Daten erscheint uns unerlässlich. Bekanntlich sind ausschliesslich Kraft-Geschwindigkeitsrelationen auf der Basis aktiver Verkürzungsgeschwindigkeiten v_a eines Muskels für die Bewertung seines kontraktilen Status von Interesse, dazu noch für einen Zeitraum bezüglich des quick-release-Starts, in dem sich eine nicht zu vernachlässigende Verkürzungsgeschwindigkeit v_p der aktiven Komponente v_a superponiert. Demzufolge wollen wir uns nun bemühen, im Rahmen zweier quick-release-Modelle diese passive Komponente v_p theoretisch abzuschätzen (GÜLCH 1974).

Heute ist in der Beschreibung der mechanischen Eigenschaften eines Herzmuskels allgemein das sogenannte 3-Elementen-Modell akzeptiert. Während in den letzten Jahren sehr viel Widersprüchliches über die Serienelastizität publiziert worden ist (PARMLEY 1967, YEATMAN 1969, EDMAN 1968, POLLACK 1972, NOBLE 1972, TEMPLETON 1973), herrscht darüber Einhelligkeit, dass parallel zum kontraktilen und serienelastischen Element eine sogenannte Parallelelastizität existieren muss. Dieses Muskelkonzept, das landläufig als MAXWELL-Modell bezeichnet wird (s.Abb.44b), verdanken wir HILL. Misst man jedoch in einem Bereich vernachläs-

sigbarer Vorbelastung, so kann der Einfluss einer Parallelelastizität unberücksichtigt bleiben. Unter der Voraussetzung, dass allein die entwickelte Kraft (= isometrische Gesamtkraft - Vorbelastung) in unsere Analyse einbezogen wird, gelten unsere Überlegungen auch für quick-releases unter höherer Vorbelastung. In diesem Zustand trägt die Serienelastizität während einer isometrischen Kontraktion ausschliesslich die entwickelte Kraft, die Parallelelastizität hingegen nur die Vorbelastung. Der belastungsfreie Muskelzustand ist hier durch ein Absinken der entwickelten Kraft auf den Wert Null gekennzeichnet, d.h. letztlich durch eine unbelastete Serienelastizität.

Unserer theoretischen Abhandlung legen wir das Superpositionsgesetz:

$$v = v_p + v_a(\Delta x) \qquad (3.19)$$

zugrunde, das zumindest im Zeitabschnitt eines quick-release-Vorgangs gelten soll. v repräsentiert die Gesamtmuskelverkürzungsgeschwindigkeit, v_p ihre passive Komponente und v_a die aktive. Letztlich basiert das HILsche Muskelmodell auf diesem Superpositionsprinzip. Doch auch dann, wenn man POLLACK's (1972) sowie NOBLE's (1972) Einwände gegen eine funktionelle Trennung von Serienelastizität und kontraktilem Element akzeptiert, verliert Gl.(3.19) nicht an Gültigkeit: Das kontraktile Element würde sich in diesem Fall im Verlauf einer Belastungsreduktion aufgrund einer Eigenelastizität sowie einer aktiven Kontraktionstendenz verkürzen. Die aktive Komponente wäre jedoch dann als Funktion der Verkürzungsgrades Δx aufzufassen.

Da wir in diesem Abschnitt ausschliesslich die passive Komponente v_p abschätzen wollen, können wir das Gesamtsystem, bestehend aus Kraftaufnehmer, Herzmuskel und isotonischem Hebel, funktionell durch das Modell der Abb.12 beschreiben. Wie bereits in Abschn.2.3.2 dargelegt, entspricht ein Kraftaufnehmer in seiner Funktionsweise einem extrem harten Wegaufnehmer. Die hochfrequenten Oszillationen in der Kraftaufzeichnung nach sprunghafter Belastungsreduktion müssen daher als winzige Längenoszillationen (<1 µ) interpretiert werden, die mit Sicherheit vollkommen bedeutungslos für den Aktivitätsgrad des Herzmuskels sind. In der weiteren Berechnung dürfen wir uns demnach auf die drei

restlichen Elemente E, η und m (s.Abb.12) beschränken.

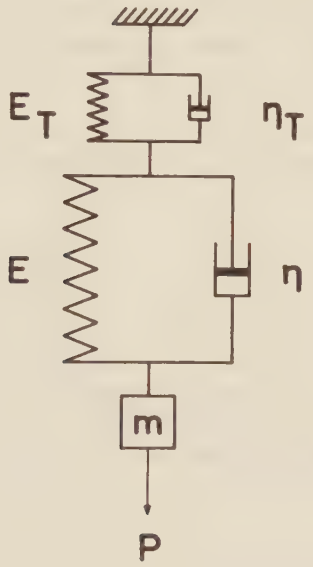


Abb.12. Analogmodell des Gesamtsystems: Kraftaufnehmer, Herzmuskel sowie belastungserzeugendes, wegmessendes System. E repräsentiert die Muskelserienelastizität, η die Dämpfung und m die effektive Masse des Lastsystems. Der Index T symbolisiert Elemente, die dem Kraftaufnehmer zuzuschreiben sind.

Die passive Bewegung eines Herzmuskels, der an ein belastungserzeugendes System gekoppelt ist, lässt sich in der nichtlinearen Differentialgleichung 2. Ordnung:

$$m\ddot{x}(t) + \eta\dot{x}(t) + p_E[x(t)] = p(t) \qquad (3.20)$$

ausdrücken. Hierin verkörpert x eine fiktive Muskellänge, die im konkreten Fall die Länge der Serienelastizität repräsentiert, m ist die effektive Masse, η der Reibungskoeffizient des Lastsystems, p_E entspricht einer inneren Muskelkraft (im konkreten Fall ist die Kraft in der Serienelastizität gemeint) und p(t) der äusseren Last.

Vernachlässigt man die Trägheitskraft $m\ddot{x}$, was zweifelsohne in einem ausgereiften Experiment gestattet ist (in unserem Experiment war selbst unter höchsten Beschleunigungen $m\ddot{x}<2$ dyn), so resultiert eine nichtlineare Differentialgleichung 1. Ordnung:

$$\eta \dot{x}(t) + p_E[x(t)] = p(t) \qquad (3.21)$$

Die Integration der Gl.(3.21) erfordert eine quantitative Beschreibung der Funktion $p_E(x)$. Wir legen ihr die folgende Differentialgleichung zugrunde:

$$\frac{dp_E}{dx} = c_1 p_E + c_2 \qquad (3.22)$$

die von vielen Gruppen (PARMLEY 1967, HEFNER 1967, EDMAN 1968, YEATMAN 1969, TEMPLETON 1973) für den aktiven Herzmuskel empirisch bestätigt worden ist. Nach den Aussagen der Autoren erwiesen sich die Parameter c_1 und c_2 während eines kompletten Kontraktionszyklus als absolut konstant. Unsere Überlegungen sind jedoch genau genommen, womit sie POLLACK's und NOBLE' s Hypothese entgegenkommen, nur an eine Konstanz der Parameter c_1 und c_2 während der sehr kurzen release-Phase gebunden.

Die Differentialgleichung (3.22) kann mit Hilfe der Variablenseparationsmethode integriert werden:

$$p_E = \frac{c_2}{c_1}\left[e^{c_1(x-x^*)} - 1\right] \qquad (3.23)$$

Die Anfangsbedingung:

$$p_E = 0 \qquad (x = x^*) \qquad (3.24)$$

ist bereits berücksichtigt.

Der Punkt ist nun erreicht, an dem wir ein quick-release-Experiment explizit durchrechnen können.

D a s D ä m p f u n g s m o d e l l I.

Wird das Belastungsmuster elektronisch, wie von den Autoren NOYES (1967), NOBLE (1967), BRUTSAERT (1972) und uns praktiziert, erzeugt, dann lässt sich ein gedämpftes isometrisches bzw. isotonisches quick-release am besten mittels einer exponentiell abklingenden Lastfunktion:

$$p(t) = (p_0 - p_e)e^{-t/\tau} + p_e \qquad (3.25)$$

erzielen (zur Erklärung der Notation s.Abb.13). Um eine einzelne Kraft-Geschwindigkeitsrelation zu gewinnen, müssen die releases stets im selben Punkt P_o völlig identischer isometrischer bzw. isotonischer Kontraktionen initiiert werden. Dagegen ist der Lastsprung $(P_o - P_e)$ zu variieren.

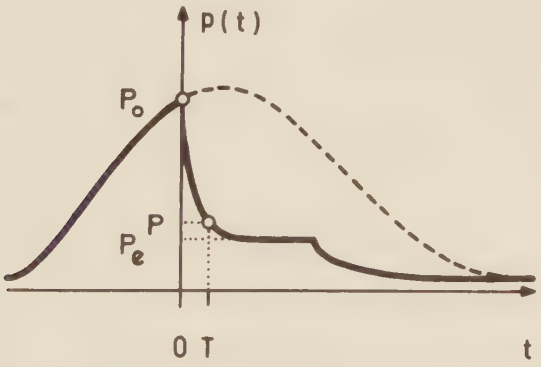


Abb.13. Zeitverlauf der Kraft p(t) in einem gedämpften isometrischen quick-release-Experiment des Typs I.

Setzt man Gl.(3.23) und (3.25) in Gl.(3.21) ein, so resultiert die nichtlineare Differentialgleichung:

$$\eta \dot{x} + \frac{c_2}{c_1}\left[e^{c_1(x-x^*)} - 1\right] = (P_o - P_e)e^{-t/\tau} + P_e \qquad (3.26)$$

Die Substitution $\ln z = c_1 x$ transformiert Gl.(3.26) in eine BERNOULLIsche Differentialgleichung, die geschlossen integriert werden kann. Trotz dieser Integrationsmöglichkeit streichen wir den kleinen Term $\eta\dot{x}$ in Gl.(3.26), der z.B. in unseren Experimenten < 3 dyn bei den auftretenden maximalen Verkürzungsgeschwindigkeiten ist. Die reduzierte kinematische Gleichung des quick-release-Experiments vom Typ I lautet dann:

$$\frac{c_2}{c_1}\left[e^{c_1(x-x^*)} - 1\right] = (P_o - P_e)e^{-t/\tau} + P_e \quad . \qquad (3.27)$$

Ihre Lösung ist:

$$x(t) = \frac{1}{c_1} \ln\left\{\frac{c_1}{c_2}\left[(p_o - p_e)e^{-t/\tau} + p_e\right] + 1\right\} + x^* \qquad (3.28)$$

Um eine Kraft-Geschwindigkeitsrelation zu konstruieren, die ausschliesslich auf der passiven Komponente der Verkürzungsgeschwindigkeit $\dot{x}=v_p(t)$ basieren soll, müssen wir für einen konstanten Zeitpunkt t=T die Komponente $V_p=v_p(T)$ als Funktion der Belastung P=p(T) auftragen. Eine derartige Kraft-Geschwindigkeitsrelation, im folgenden mit dem Attribut "passiv" belegt, gehorcht somit der allgemeinen Gleichung:

$$V_p = v_p(P) \qquad \text{für } t = T \qquad (3.29)$$

Am einfachsten ist, wir differenzieren die reduzierte Form von Gl.(3.21):

$$p_E[x(t)] = p(t) \qquad (3.30)$$

bezüglich der Zeit t:

$$\dot{x} = v_p(t) = \left(\frac{dp_E}{dx}\right)^{-1} \frac{dp}{dt} \qquad (3.31)$$

Gl.(3.22) in Gl.(3.31) substituiert, ergibt:

$$v_p = \frac{1}{c_1 p_E + c_2} \frac{dp}{dt} \qquad (3.32)$$

Um der Forderung Rechnung zu tragen, dass nur Daten für die konstante Zeit t=T inbetracht kommen, transformieren wir den 1. Differentialquotienten der Fkt.(3.25):

$$\frac{dp(T)}{dt} = -\frac{1}{\tau}(P - p_e) \qquad (3.33)$$

mit Hilfe der Beziehung:

$$p_e = \frac{P - P_o e^{-T/\tau}}{1 - e^{-T/\tau}} \qquad (3.34)$$

und erhalten:

$$\frac{dp(T)}{dt} = -\frac{1}{\tau}\left[-\frac{e^{-T/\tau}}{1 - e^{-T/\tau}} P + \frac{e^{-T/\tau}}{1 - e^{-T/\tau}} P_o\right] \qquad (3.35)$$

Wir definieren nun:

$$k_1 = \frac{1}{\tau} \frac{e^{-T/\tau}}{1 - e^{-T/\tau}} \qquad (3.36)$$

Da nur die absoluten Geschwindigkeitsbeträge in der Konstruktion von Kraft-Geschwindigkeitskennlinien von Interesse sind, und $v_p \leq 0$ in dem zuständigen Kontraktionsabschnitt ($t \geq 0$, $P \leq P_o$), kann

das Minuszeichen in Gl.(3.35) unterdrückt werden. Berücksichtigt man Gl.(3.35) und die Beziehung $p_E[x(T)] = P$ in Gl.(3.32), so lautet die passive Kraft-Geschwindigkeitsrelation:

$$V_p = \frac{k_1 (P_o - P)}{c_1 P + c_2} \qquad (3.37)$$

oder alternativ:

$$(P + c_2/c_1)(V_p + k_1/c_1) = \frac{k_1}{c_1} (P_o + c_2/c_1) \qquad (3.38)$$

Überraschenderweise ist die passive Kraft-Geschwindigkeitsrelation, die, um es noch einmal zu betonen, ausschliesslich auf der passiven Geschwindigkeitskomponente basiert, mit der HILLschen Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung (s.Gl.3.59) formal identisch. Für eine einzelne Kennlinie sind ja die Grössen P_o, c_1, c_2, τ und T konstant.

Die Achsenabschnitte sind gegeben durch:

$$P = P_o \qquad \text{für} \quad V_p = 0 \qquad (3.39)$$

$$V_{pmax} = \frac{P_o}{c_2 \tau} \frac{1}{e^{T/\tau} - 1} \qquad \text{für} \quad P = 0 \qquad (3.40)$$

Errechnet man den numerischen Wert von V_{pmax} für einige in der Literatur gebräuchliche Daten, so beweist dieser Wert, dass V_{pmax} in einem Zeitabschnitt, in dem üblicherweise Kraft-Geschwindigkeitsdaten gewonnen werden, nicht zu vernachlässigen ist. Mit

$c_2 = 2 \times 10^4$ (dyn/cm), $P_o = 2 \times 10^3$ dyn, $\tau = 5 \times 10^{-3}$ sec

ergibt sich:

für $T = 10^{-2}$ sec $\quad V_{pmax} = 3{,}1$ (cm/sec)

für $T = 1{,}5 \times 10^{-2}$ sec $\quad V_{pmax} = 1{,}0$ (cm/sec).

D a s D ä m p f u n g s m o d e l l II.

In Experimenten, in denen die Muskelbelastung auf mechanischem Wege erzeugt wird, wie z.B. durch Anhängen von Gewichten oder Ankoppeln von Federn, erzielt man eine wirksame Systemdämpfung durch Installation eines zum Muskel parallelgeschalteten Dämpfungsgliedes (JEWELL 1958, EDMAN 1968, 1972, NILSSON 1972). Leider handelt man sich dadurch den Nachteil einer Reibungskraft ein, die natürlich in gleichem Masse auch der aktiven Muskelbewegung entgegenwirkt.

Diese Systemmodifikation impliziert einen nicht zuvernachlässigenden Term $\eta\dot{x}$ in Gl.(3.21), sofern die Systemoszillationen durch die eingeführte Reibungskraft wirkungsvoll weggedämpft werden. Quick-releases sind in diesen Experimenten durch sprunghafte Lastreduktionen induziert, wie sie Abb.14 verdeutlicht.

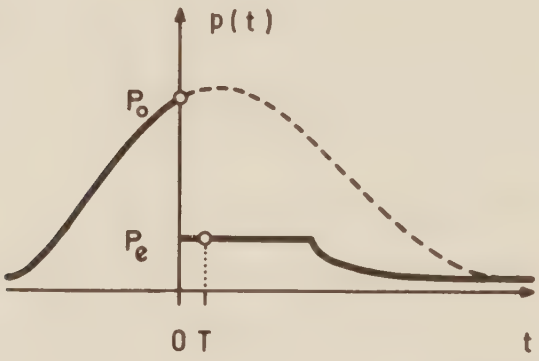


Abb.14. Der Zeitverlauf der Kraft p(t) in einem gedämpften isometrischen quick-release-Experiment des Typs II.

Wir können daher p(t) als die Treppenfunktion:

$$p(t) = P_0 \qquad \text{für} \quad t < 0$$
$$p(t) = P_e \qquad \text{für} \quad t \geq 0 \tag{3.41}$$

auffassen. Die Fkt.(3.41) und (3.23) in Gl.(3.21) eingesetzt, liefert uns die folgende Bewegungsgleichung dieses speziellen quick-release-Modells:

$$\eta\dot{x} + \frac{c_2}{c_1}\left[e^{c_1(x-x^*)} - 1\right] = P_e \qquad (t \geq 0) \tag{3.42}$$

Die Umformung und die Einführung der Konstanten:

$$k_2 = \frac{c_2}{c_1}\, e^{-c_1 x^*}, \quad k_3 = \frac{c_2}{c_1} \tag{3.43}$$

ergeben:

$$\eta\dot{x} = -k_2 e^{c_1 x} + k_3 + P_e \tag{3.44}$$

Die Integration dieser Differentialgleichung erfolgt mit Hilfe der Variablenseparation:

$$\int \frac{dx}{P_e + k_3 - k_2 e^{c_1 x}} = \frac{1}{\eta} \int dt \qquad (3.45)$$

Die Funktion:

$$x(t) = \frac{1}{c_1} \left\{ \ln(P_e + k_3) - \ln\left[C e^{-(c_1 P_e + c_2) t/\eta} + k_2 \right] \right\} \qquad (3.46)$$

erfüllt Gl.(3.45). Die Integrationskonstante C wird durch die Anfangsbedingung $x(0)=X_0$ und damit aus Gl.(3.23) mit:

$$P_o = k_2 e^{c_1 X_o} - k_3 \qquad (3.47)$$

unserem Problem angepasst. Man erhält für C den Wert:

$$C = \frac{P_e + k_3 - k_2 e^{c_1 X_o}}{e^{c_1 X_o}} = \frac{k_2 (P_e - P_o)}{k_3 + P_o} \qquad (3.48)$$

Für $t \to \infty$ muss natürlich die Beziehung:

$$P_e = \frac{c_2}{c_1} \left[e^{c_1 (X_e - x^*)} - 1 \right] \qquad (3.49)$$

gelten, was man leicht durch Einsetzen von $x=X_e$ in Gl.(3.46) verifiziert.

Die passive Kraft-Geschwindigkeitsrelation für den Modellfall II lautet in ihrer allgemeinsten Form:

$$V_p = V_p[P_e] \qquad \text{für} \quad t = T \qquad (3.50)$$

Kombiniert man Gl.(3.42) und (3.46), so dürfen wir schreiben:

$$\eta V_p = P_e + k_3 - k_2 \exp\left[\ln(P_e + k_3) - \ln(C e^{-(c_1 P_e + c_2) T/\eta} + k_2) \right]$$

$$= \frac{(P_e + k_3) C}{C + k_2 e^{(c_1 P_e + c_2) T/\eta}} \qquad (3.51)$$

Ersetzt man in Gl.(3.51) C durch den Ausdruck (3.48) und führt als Abkürzung:

$$k_4 = \frac{c_1 T}{\eta} \qquad (3.52)$$

ein, so resultiert:

$$V_p = \frac{1}{\eta} \frac{(P_e + k_3)(P_o - P_e)}{P_e - P_o + (P_o + k_3) e^{k_4 (P_e + k_3)}} \qquad (3.53)$$

was der passiven Kraft-Geschwindigkeitsfunktion für den Modellfall II entspricht. Entwickeln wir die e-Funktion in Gl.(3.53):

$$e^{k_4 (P_e + k_3)} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{k_4^n (P_e + k_3)^n}{n!} \qquad (3.54)$$

und brechen die Reihenentwicklung nach dem 2. Summanden ab, was

häufig aufgrund publizierter Daten gerechtfertigt ist, so weist diese Funktion (3.53) in 2. Näherung gleichfalls den von HILL für den aktiven Muskel geforderten hyperbolischen Verlauf auf:

$$V_\rho^{(2)} = \frac{2}{\eta k_4^2 (P_o + k_3)} \; \frac{P_o - P_e}{\left[\frac{2}{k_4^2 (P_o + k_3)} + \frac{2}{k_4} + k_3 + P_e\right]} \qquad (3.55)$$

Mit Hilfe der Konstanten:

$$b = \frac{2}{\eta k_4^2 (P_o + k_3)} \quad , \quad a = \frac{2}{k_4^2 (P_o + k_3)} + \frac{2}{k_4} + k_3 \qquad (3.56)$$

lässt sich die hyperbolische Verwandtschaft deutlicher sichtbar machen:

$$V_\rho^{(2)} = b \; \frac{P_o - P_e}{a + P_e} \qquad (3.57)$$

V_{pmax} gewinnt man aus Gl.(3.53) für $P_e = 0$:

$$V_{\rho max} = \frac{1}{\eta} \; \frac{k_3 P_o}{(k_3 + P_o) e^{c_2 T/\eta} - P_o} \qquad (3.58)$$

Anhand einiger typischer Daten:

$c_1 = 40\ cm^{-1}$, $c_2 = 2 \times 10^4$ (dyn/cm), $P_o = 2 \times 10^3$ dyn,
$T = 10^{-2}$ sec und $\eta = 10^2 - 10^3$ (dyn sec/cm)

wollen wir wiederum den numerischen Wert von V_{pmax} abschätzen:

$$V_{pmax} = 0{,}6 - 1{,}0 \text{ (cm/sec)} .$$

Dieser Bereich verdeutlicht, dass für den Dämpfungsfall II ebenfalls passive Verkürzungsgeschwindigkeiten in der Grössenordnung der aktiven Komponenten zu erwarten sind.

3.1.3. Methoden zur Extrapolation von Kraft-Geschwindigkeitskurven.

Wie bereits in der Einleitung angedeutet, spielt heute die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit des unbelasteten Herzmuskels eine zentrale Rolle in der Bewertung des myokardialen kontraktilen Status. Während der lastfreie Muskelzustand in quick-release-Messungen in etwa realisierbar ist, kann die Vorbelastung in der Messung von Unterstützungszuckungen natürlich nicht unterschritten werden. Speziell unter hohen Vordehnungen sind folglich die nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitskennlinien erst von einer relativ hohen Kraft an der Messung zugänglich. Den gesuchten V_{max}-Wert (=Ordinatenschnittpunkt) kann man daher nur

durch Extrapolation dieser Kurven zur Ordinatenachse hin gewinnen.

Da uns eine optische Extrapolation sehr fragwürdig und wenig reproduzierbar erschien, versuchten wir mit Hilfe geeigneter Approximationsfunktionen für die einzelnen Kennlinien ein Extrapolationsverfahren zu entwickeln, das eher dem Wunsch nach Standardisierbarkeit gerecht wurde. Trotzdem haftete auch diesem Vorgehen eine gewisse Willkür an.

a) Das Extrapolationsverfahren aufgrund von rechtwinkligen Hyperbeln.

Einige Autoren sind der Überzeugung, die myokardialen Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen durch einen Kurvenast der rechtwinkligen Hyperbel:

$$(P + a) (V + b) = c \qquad (3.59)$$

annähern zu können. Für den Skeletmuskel ist diese Approximation allgemein akzeptiert. Da jedoch myokardiale Kraft-Geschwindigkeitsrelationen fast durchweg einen Wendepunkt aufweisen (s.Abb. 15) -die Hyperbel (3.59) verläuft dagegen im 1. Quadranten stets positiv konkav-, erscheint diese Näherung von vornherein recht zweifelhaft. Die Diskrepanz entspringt laut BRUTSAERT (1969) einzig und allein aus der Tatsache, dass in einer isometrischen Einzelzuckung infolge der inneren Verkürzung des kontraktilen Elements nicht die volle Kontraktionsamplitude P_o (s.Abb.15) manifest wird. P_o allein korrespondiert mit derAmplitude einer isometrischen tetanischen Zuckung des Skeletmuskels. Würde man jedoch, wie in Abb.15 angedeutet, die Kurven bis zum fiktiven P_o verlängern, so wäre nach Aussage des Autors eine hyperbolische Approximation für den solchermassen korrigierten Kurvenverlauf gut geeignet.

Die Abgleichmethode ist auch hier das passende Werkzeug für eine diesbezügliche Beweisführung. Gleichzeitig verkörpert sie, die Berechtigung des Approximationsansatzes (3.59) vorausgesetzt, ein elegantes Extrapolationsverfahren. Wir formen Gl.(3.59) unter Verwendung der Achsenabschnitte:

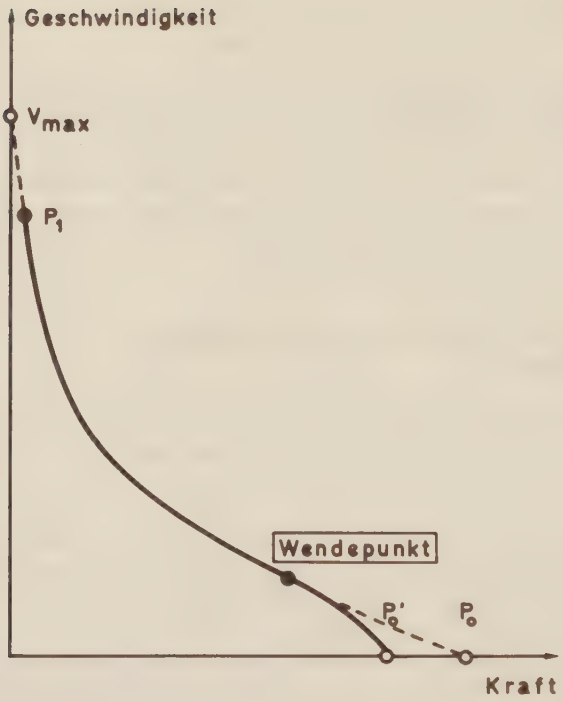


Abb.15. Der Verlauf einer einzelnen Kraft-Geschwindigkeitskurve. P_o' entspricht der Amplitude des isometrischen Mechanogramms, P_1 liegt eine isotonische Kontraktion zugrunde. Die Achsenabschnitte P_o und V_{max} sind extrapolierte Werte. (s. auch Abb.28)

$$P_o = \frac{c}{b} - a \qquad (3.60)$$

$$V_{max} = \frac{c}{a} - b \qquad (3.61)$$

um und erhalten:

$$\frac{1}{V} = \left(\frac{1}{V_{max}} + \frac{1}{b}\right) \frac{1}{1-Q} - \frac{1}{b} \qquad (3.62a)$$

wenn P/P_o durch Q ersetzt wird. Trägt man die Messwertpaare (P_i/V_i) nach vorheriger Transformation:

$$X_i = \frac{1}{1 - P_i/P_o} \quad , \quad Y_i = \frac{1}{V_i} \qquad (3.62b)$$

auf, so müssten die Koordinaten (X_i/Y_i) in einer einzigen Geraden zusammenfallen, erwiese sich die Funktion (3.59) als brauchbare Approximation.

Da wir die fragwürdige Extrapolation nach V_{max}, die ja Anlass zu dem mathematischen Exkurs war, nicht auf eine zweite fragwürdige Extrapolation nach P_o gründen wollten, führten wir den Linearisierungsprozess (3.62) zunächst mit dem direkt messbaren Achsenabschnitt P'_o und den Messpunkten ausschliesslich links des Wendepunkts (s.Abb.15) aus. Mit Hilfe der linearen Regressionsformeln (s.Abschn.3.1.1) legten wir die wahrscheinlichste Gerade (3.62a) durch die Messpunkteschar. Danach erhöhten wir P'_o um die konstante Schrittweite ΔP_o und rechneten erneut für dieselbe Punkteschar und den korrigierten P'_o-Wert die lineare Regression durch. Die beste Anpassung von Fkt.(3.59) an unsere Messdaten und damit das optimale P_o war sicherlich für den höchsten Regressionskoeffizienten gewährleistet. V_{max} ergab sich dann aus der korrigierten Geradengleichung (3.62a) für Q=0.

Diese recht aufwendige Regressionsanalyse ist verständlicherweise natürlich nur dann angebracht, wenn man sich dabei auf einen programmierbaren Rechner stützen kann.

b) Das Extrapolationsverfahren aufgrund von Polynomen n-ten Grades.

Am häufigsten wird eine brauchbare Approximation in Gestalt eines Polynoms:

$$V(P) = b_o + b_1 P + b_2 P^2 + \cdots + b_m P^m \qquad (3.63)$$

gewählt. Die optimale Annäherung an die Messdaten (P_i/V_i) ist dann erzielt, wenn im Sinne der Methode der kleinsten Quadrate die Quadratsumme:

$$A = \sum_{i=1}^{n} [V_i - V(P_i)]^2 \qquad (3.64)$$

eine Minimastelle besitzt. Die daraus resultierende Forderung:

$$\frac{\partial A}{\partial b_i} = 0 \qquad \text{wobei } i = 1....n$$

liefert ein Gleichungssystem, dessen Lösung direkt den problemangepassten Parametern b_i entsprechen. Das zu lösende Gleichungs-

system lautet explizit:

$$\left\{\begin{array}{llll} b_0 n & + b_1 \sum_{i=1}^{n} P_i + b_2 \sum_i P_i^2 + \cdots + b_m \sum_i P_i^m & = \sum_i V_i \\ b_0 \sum_i P_i & + b_1 \sum_i P_i^2 + b_2 \sum_i P_i^3 + \cdots + b_m \sum_i P_i^{m+1} & = \sum_i V_i P_i \\ \vdots & \vdots \quad\quad \vdots \quad\quad \vdots & \vdots \\ b_0 \sum_i P_i^m & + b_1 \sum_i P_i^{m+1} + b_2 \sum_i P_i^{m+2} + \quad + b_m \sum_i P_i^{2m} & = \sum_i V_i P_i^m \end{array}\right\} \quad (3.65)$$

b_0 ist mit dem Ordinatenschnittpunkt des betreffenden Polynoms identisch und wird von uns, per definitionem, dem gesuchten V_{max}-Wert gleichgesetzt.

Ein hierfür konzipiertes Rechenprogramm erlaubte uns selbst noch die Anpassung eines Polynoms 14.Grades an die gebotene Messwerteschar. Obgleich der mittlere quadratische Fehler:

$$\delta = \sqrt{\frac{A}{n-1}} \qquad [\, n \geq 2 \,] \qquad (3.66)$$

bei Angleichung eines Polynoms (n-1)-ten Grades an n Messwertpaare gleich Null wird -dieses Polynom läuft exakt durch sämtliche n Messpunkte- , ist diese Approximation nicht unbedingt die optimale. Sie vermag nämlich nicht, Messfehlerschwankungen, wie erwünscht, auszugleichen. Sinnvollerweise wird man sich daher stets auf einen Polynomgrad <n zu beschränken haben.

3.2. Experimenteller Teil.

3.2.1. Die dehnungsinduzierten Relaxations- und Retardationsphänomene.

a) Das passive Verhalten des Herzmuskels nach sprunghafter Längenänderung.

Eine abrupte Verlängerung eines Herzmuskels löst bekanntlich Relaxationsprozesse aus, die entsprechend der Theorie hochpolymerer Werkstoffe als viskoelastisches Verhalten zu klassifizieren sind. Sie können nach aussen hin entweder in einer L ä n g e n r e t a r d a t i o n oder in einer S p a n n u n g s r e l a x a t i o n in Erscheinung treten, je nachdem, ob man nach einem positiven Dehnungssprung die Spannung (Abb.16a) oder die Muskellänge (Abb.16b) konstant hält.

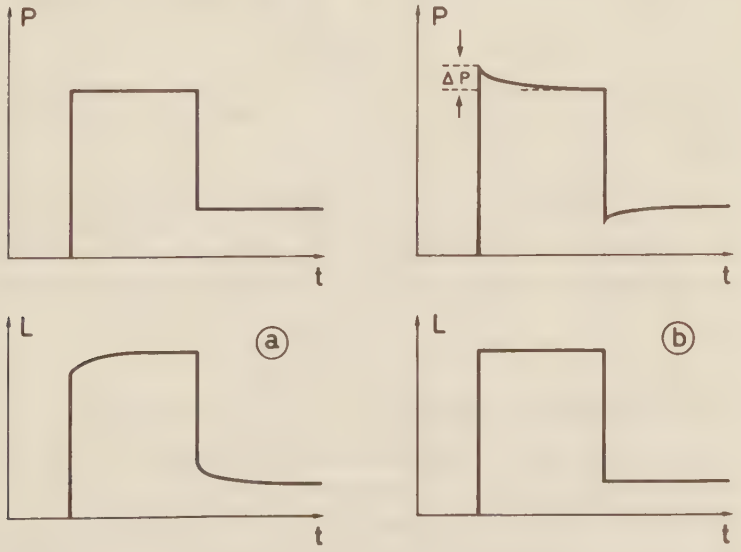


Abb.16. Der Zeitverlauf von Kraft und Länge eines ruhenden Herzmuskels in einem
a) Retardationsexperiment,
b) Relaxationsexperiment.

Der Zeitverlauf der Spannungsrelaxation ΔP(t), den wir einer eingehenderen Analyse unterzogen haben, lässt sich in guter Näherung durch die Funktion:

$$\Delta P = \sum_{i=1}^{n} a_i e^{-t/\Gamma_i} \qquad (3.67)$$

ausdrücken. Vorteilhafterweise sind die gemessenen Zeitkonstanten Γ_i von sehr unterschiedlicher Grössenordnung, so dass folgende Bestimmungsmethode gut funktioniert:
Unter der Voraussetzung $\Gamma_1 >> \Gamma_i$ (i>1) lässt sich ΔP für einen genügend späten Zeitraum durch eine einfache Exponentialfunktion:

$$\Delta P \simeq \Delta P^{(1)} = a_1 e^{-t/\Gamma_1} \quad \text{wenn} \quad t >> \Gamma_i \ (i>1) \qquad (3.68)$$

annähern. Halblogarithmisches graphisches Auftragen von $\Delta P^{(1)}$ als Funktion der Zeit t liefert direkt die Zeitkonstante Γ_1. Subtrahiert man die der Spätphase angepasste Funktion (3.68) von Fkt.(3.67), so ist in einem Zeitabschnitt $t >> \Gamma_i$ (i>2), unter der Voraussetzung $\Gamma_2 >> \Gamma_1$ (i>2), die folgende Näherung erlaubt:

$$(\Delta P - \Delta P^{(1)}) \simeq \Delta P^{(2)} = a_2 e^{-t/\Gamma_2} \qquad (3.69)$$

Die Steigung der Geraden in der halblogarithmischen Darstellung $\ln[P^{(2)}(t)]$ ist direkt gleich $(\Gamma_2)^{-1}$. Ganz entsprechend kann man mögliche weitere Zeitkonstanten finden.

In unseren sämtlichen Analysen resultierten für den Herzmuskel wenigstens drei Zeitkonstanten, die sich für das Einzelpräparat als weitgehend vordehnungsunabhängig erwiesen. Die gemessenen Zeitkonstanten liessen sich in die folgenden Bereiche einstufen:

$$200 > \Gamma_1 > 100 \ (\text{sec})$$
$$20 > \Gamma_2 > 10 \ (\text{sec})$$
$$\Gamma_3 < 1 \ (\text{sec}).$$

Diese Ergebnisse beziehen sich auf eine Badtemperatur von 30° C.

In der Theorie hochpolymerer Werkstoffe versucht man, das Zeitverhalten der Relaxationsphänomene modellmässig durch eine Kombination von elastischen Federn E_i und Reibungsgliedern η_i, wobei Trägheitskräfte unberücksichtigt bleiben, zu simulieren. Die empirische Funktion (3.67) müsste sich als Lösung einer derartigen Systemanalyse herauskristallisieren.

Die Relaxationsvorgänge, wie wir sie an den Herzmuskeln regi-

strierten, können wir am einfachsten mit Hilfe des verallgemeinerten VOIGT-Modell der Abb.17 simulieren. Das spontane elastische Verhalten des Muskels ist in der Feder E_o erfasst, während die einzelnen viskoelastischen Elemente (=Parallelschaltung von Feder E_i und Reibungsglied η_i) mit den verschiedenen Zeitkonstanten korrespondieren. Eine gewisse Plastizität, die besonders unter hoher Vordehnung Bedeutung erlangt, kann durch das Reibungsglied η_o funktionell nachgeahmt werden.

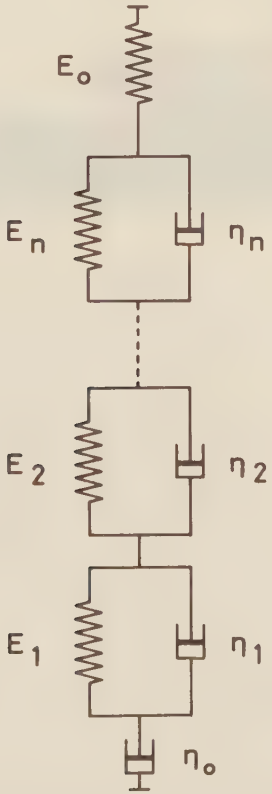


Abb.17. Das verallgemeinerte VOIGT-Modell zur Simulation der passiven Herzmuskeleigenschaften.

In einem speziellen Relaxationsexperiment kann man recht eindrucksvoll das Zusammenwirken zumindest zweier Viskoelastizitäten nachweisen. Zwingt man einem Herzmuskel das in der unteren Spur der Originalregistrierung (Abb.18) wiedergegebene Dehnungsmuster auf, so steigt die diastolische Kraft (=Fusspunkt des isometrischen Mechanogramms) initial zunächst an, bevor sie in ein Absinken einmündet.

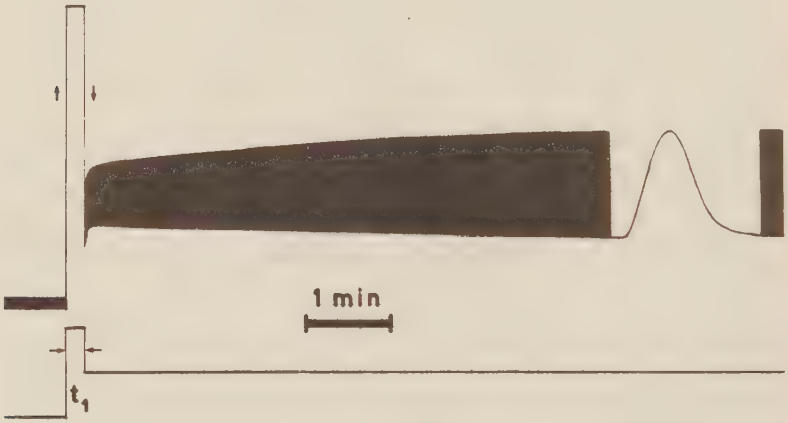


Abb.18. Originalschreiberregistrierung eines speziellen Relaxationsexperiments, in dessen Verlauf einem Herzmuskel eine mittlere Vordehnung aufgezwungen wurde, nachdem man ihn zuvor kurzfristig (im Zeitabschnitt t_1) sehr stark vorgedehnt hatte. Die obere Schreiberspur gibt den Zeitverlauf der Einhüllenden des isometrischen Mechanogramms wieder, die untere den Verlauf der Muskellänge. Das Verhalten der Mechanogrammfusspunkte (=diastolische Kraft) kann nur aus dem Zusammenwirken zumindest zweier Viskoelastizitäten erklärt werden.

b) Das aktive Kontraktionsgeschehen des Herzmuskels nach sprunghafter Längenänderung.

Im Verlauf einer dehnungsinduzierten Relaxations- bzw. Retardationsphase konnten wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine erhebliche Steigerung der Kontraktionsamplitude (GÖLCH 1971, 1972, 1972, 1973) registrieren. Zwei repräsentative Originalbeispiele sind in Abb.19a und 19b festgehalten. Abb.19a gibt das

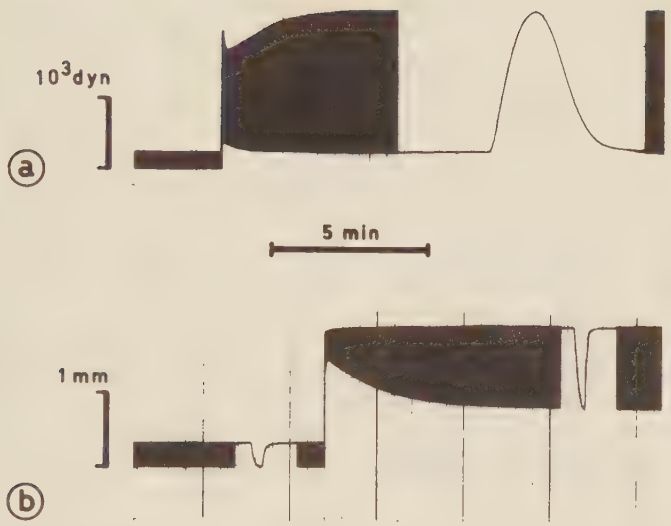


Abb.19. Originalschreiberregistrierungen, die den Zeitverlauf der Einhüllenden
a) des isometrischen Mechanogramms während eines Relaxationsexperiments (Abb.16b)
b) des isotonischen Mechanogramms während eines Retardationsexperiments (Abb.16a)
wiedergeben. Die jeweilige simultane Registrierung der Muskellänge bzw. -kraft ist in beiden Aufzeichnungen weggelassen. In (a) wurde sprunghaft die Muskellänge, in (b) die Vorbelastung erhöht.

Relaxationsverhalten eines isometrisch tätigen Papillarmuskels, Abb.19b die Retardationsphase eines sich isotonisch kontrahierenden Muskels wieder. Beide Registrierungen erfolgten -mit Ausnahme einer Einzelkontraktion- unter minimalem Papiervorschub, um so den Zeitverlauf der Zuckungseinhüllenden hervorzuheben.

Wie eine genaue Betrachtung verrät, nehmen die Kontraktionsamplituden in den ersten Sekunden nach sprunghafter Dehnung zunächst ab, um dann im weiteren Verlauf auf einen Maximalwert, der dem stationären Zustand entspricht, anzuwachsen. In einigen Ausnahmefällen fiel die Amplitude nach Überschreiten eines Maximums auf einen etwas niedrigeren Gleichgewichtswert ab.

Die weiteren Aussagen und Befunde stützen sich ausschliesslich auf den isometrisch tätigen Papillarmuskel. Die isotonischen Mechanogrammamplituden im Verlauf von Retardationsexperimenten zeigen ein ganz analoges Verhalten in einer meist etwas abgeschwächteren Form.

Dehnt man die Präparate über die Länge des Optimums im Längen-Kraftdiagramm (s.Abb.25b) hinaus, so ist eine noch deutlichere sekundäre Amplitudensteigerung während der Relaxationsphase auszulösen. Der Einfluss der Dehnungssprunghöhe auf den Zeitverlauf der Kraftamplitude während der Relaxationsphase wird in Abb.20 vorgestellt. In den zugrundeliegenden Experimenten wurde einem einzelnen Papillarmuskel, von vier verschiedenen Ausgangslängen aus, sprunghaft eine konstante Endlänge L = 6,3 mm aufgezwungen.

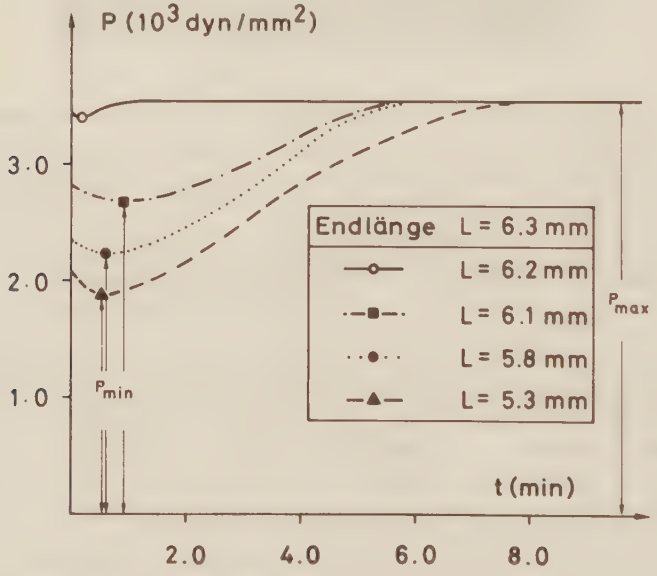


Abb.20. Der Zeitverlauf der isometrischen Mechanogrammamplitude eines einzelnen Papillarmuskels in vier verschiedenen Relaxationsphasen nach sprunghafter Dehnungsänderung, die in allen vier Fällen zur selben Muskelendlänge führte.

In allen vier Fällen entwickelte der Muskel, unabhängig von der Höhe des Dehnungssprunges und damit von der Kontraktionsamplitude P_{min} der Initialphase, im stationären Zustand stets dieselbe Kraft P_{max}. Die Kontraktionskraft des stationären Zustands war demnach bei Konstanz aller übrigen Parameter, wie Reizimpulsfolge, chemischer Umgebung sowie Temperatur, ausschliesslich vom Dehnungsgrad abhängig. Sie war hingegen unbeeinflusst vom Verlauf der dehnungsinduzierten Relaxationsphase. Dies galt gleichermassen für Änderungen des Relaxationsablaufs, wie sie durch Variation der Dehnungssprunghöhe oder Dehnungsgeschwindigkeit herbeizuführen waren.

Die Amplitude P_{min} der Initialrelaxationsphase ist hingegen in hohem Masse von der Art der Dehnungsprozedur abhängig: Eine hohe Sprunghöhe sowie eine grosse Dehnungsgeschwindigkeit hatte eine starke Amplitudenminderung in der Relaxationsfrühphase zur Folge.

Die Untersuchung der Nachdehnungseffekte muss die Analyse des isometrischen Einzelmechanogramms einschliessen. Einen ersten Hinweis für den geänderten Zeitverlauf einer Einzelzuckung kann man aus dem Verhalten der Gipfelzeit T_G (Abb.11) gewinnen. Leider lässt sich aus unseren Untersuchungen keine einheitliche Tendenz ableiten. Sowohl eine Zu- als auch Abnahme von T_G waren im Verlauf einer Relaxationsphase anzutreffen.

Einen empfindlicheren Indikator für Veränderungen im Zeitverlauf der Mechanogramme glauben wir in der Formanalyse (Abschn.3.1.1) zu besitzen. Die isometrischen Mechanogramme lassen sich erstaunlich gut durch die Funktionen (3.1) und (3.14) annähern. In keinem der Fälle errechneten wir einen Regressionskoeffizienten (3.12), dessen Betrag kleiner als 0,96 war, was unseren Approximationsansatz rechtfertigt.

Da eine ausgeprägte interindividuelle Streuung vorlag, liessen sich die einzelnen Parameter der Gl.(3.1) und (3.14) nur in gewisse Bereiche einordnen:

$\alpha = 1,5 - 2,5$ $\qquad$ $\lambda = 1,6 - 2,3$

$\beta = 3,0 - 10,0\ sec^{-1}$ $\qquad$ $\gamma = 20,0 - 30,0\ sec^{-\lambda}$.

Während man für den stationären Zustand eine funktionelle Abhängigkeit der Parameter λ und γ von der Vorbelastung vernachlässigen darf, hingen die Parameter α und β vom Dehnungsgrad ab. In der Regel fanden wir eine Abnahme beider Parameter unter steigender Vorbelastung, die sich jedoch durchweg innerhalb der 20%-Grenze bewegte. In wenigen Einzelfällen war auch ein reziprokes Verhalten zu registrieren.

Sah man von der Initialphase der Relaxation (ca. 10 sec) nach sprunghafter Dehnungsänderung ab, so liess sich der Zeitverlauf der isometrischen Mechanogramme für jeden späteren Zeitpunkt mittels der Approximationsfunktionen (3.1) und (3.14) beschreiben. In der Initialphase ist den Mechanogrammen die anfänglich recht ausgeprägte Relaxation ihrer Basis superponiert, was eine Deformation ihres Zeitverlaufs verursacht.

Während die Parameter λ und γ im Verlauf der Relaxationsphase zunahmen, was in einer höheren Erschlaffungsgeschwindigkeit der Einzelkontraktion zum Ausdruck kommt, war in der Regel eine Abnahme der Parameter α und β zu konstatieren. Diese Tendenz war dann besonders auffällig, wenn die Gipfelzeit T_G während der Relaxationsphase gleichfalls kleiner wurde, d.h. α nahm deutlicher ab als β.

Die Faktoren κ und P_G in Gl.(3.1) und (3.14) nahmen erklärlicherweise links des Optimums der Kraftentwicklung unter steigender Vordehnung stets zu. Einen Anstieg verzeichneten wir ebenfalls, als Ausdruck einer Amplitudensteigerung, im Verlauf der Relaxationsphasen.

Eine ausgedehnte Versuchsreihe, die wir in Zusammenarbeit mit Herrn B.MAISCH durchführten, galt dem Einfluss von Temperatur, Frequenz, unterschiedlicher Ca^{++}-Konzentration sowie diverser Pharmaka auf die Nachdehnungserscheinungen.

Sowohl bei niedriger Temperatur als auch unter niederfrequenter Stimulation konnten wir eine deutlichere initiale Amplitudenminderung durch sprunghafte Dehnung induzieren, was sich in einer Abnahme des Quotienten P_{min}/P_{max} (P_{min} und P_{max} sind in Abb.20 definiert) niederschlug. Dieser Quotient diente uns als Mass für

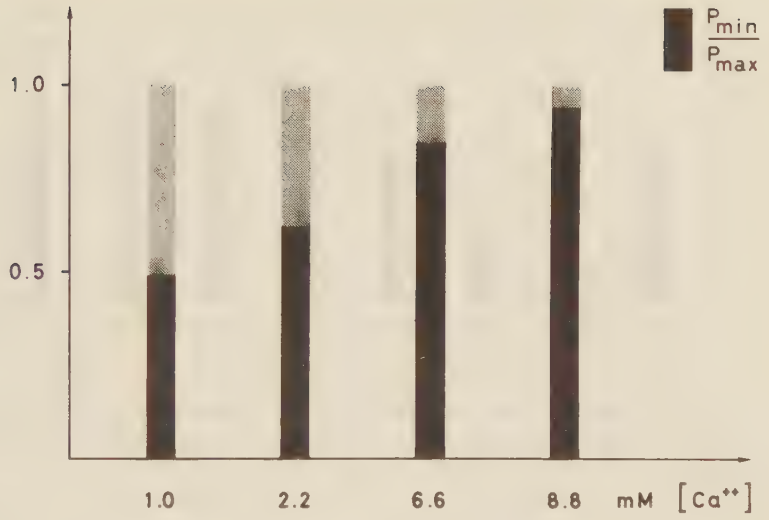
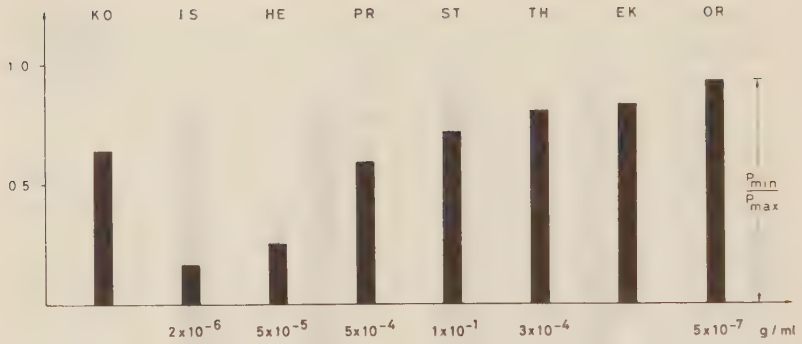


Abb.21. Der Einfluss unterschiedlicher Ca^{++}-Konzentrationen auf die Nachdehnungserscheinungen. Der Quotient P_{min}/P_{max} (entsprechend den dunklen Säulenabschnitten) ist ein Mass für die dehnungsinduzierte initiale Amplitudenminderung. Die Befunde beziehen sich auf einen Einzelmuskel, der in allen vier Fällen einem identischen Dehnungsexperiment unterzogen wurde. Eine komplette Einzelsäule repräsentiert den Wert P_{min}/P_{max} = 1,0.

die dehnungsinduzierte initiale Amplitudenminderung.

In Abb.21 wird der Einfluss unterschiedlichen Ca^{++}-Milieus auf den Quotienten P_{min}/P_{max} für einen Einzelmuskel vorgestellt. Die dunklen Säulenabschnitte repräsentieren den Quotienten nach vollzogener Längenänderung, die in allen vier Fällen identisch ablief. Die Absolutwerte P_{max} sind natürlich, was in dieser Darstellung nicht zum Ausdruck kommt, eine Funktion der jeweiligen Ca^{++}-Konzentration der Superfusionslösung, wobei ein hohes P_{max} mit einer erhöhten Ca^{++}-Konzentration einhergeht. Die Konzentration von 2,2 mM/l entspricht der Normallösung.

Ein ganzes Spektrum unterschiedlicher Pharmaka liegt den Befunden der Abb.22 zugrunde. Wir wählten denselben Auftragungsmodus wie in Abb.21. Die jeweiligen Konzentrationen entsprechen den in



EK = ENDO. KATECHOLAMINE — OR = ORCIPRENALIN

HE = HEXOBARBITAL — PR = PROPRANOLOL

IS = ISOPTIN — ST = STROPHANTHIN

KO = KONTROLLWERTE — TH = THEOPHYLLIN

Abb.22. Der Einfluss verschiedener Pharmaka auf die Nachdehnungserscheinungen. Die Befunde beziehen sich auf Dehnungsexperimente an verschiedenen Papillarmuskeln, denen jedoch dieselbe relative Längenänderung aufgeprägt worden war.

pharmakologischen Experimenten üblicherweise bevorzugten Werten. Neben einer exogenen Katecholamin-Applikation ist gewöhnlich eine endogene Katecholamin-Freisetzung in gleichem Masse von Interesse. Man erzielt diesen Vorgang im Herzmuskel durch ein besonderes Stimulationsprogramm (BLINKS 1966). Das spezielle Reizmuster bestand in unserem Fall aus einem Impulspaket von vier Rechteckimpulsen maximaler Amplitude im Abstand von ca. 30 msec. Die Impulssalven wiederholten sich im Rhythmus der vorgewählten Grundfrequenz von 0,5 Hz. Nur der jeweilige erste Reiz eines derartigen Impulspakets löst bekanntlich eine Kontraktion aus, während die drei übrigen Impulse, welche den Herzmuskel in der absoluten Refraktärzeit antreffen und damit für das unmittelbare Kontraktionsgeschehen wirkungslos sind, aus intramyokardialen Vesikeln endogene Katecholamine freisetzen.

Die Klassifizierung der applizierten Pharmaka nach positiv und negativ inotroper Wirkung hilft uns, eine mögliche Gesetzmässigkeit, die diesen Befunden zugrundeliegt, aufzudecken:
Unter der Einwirkung positiv inotroper Substanzen, wie des Sympathomimetikum Orciprenalin, der endogenen Katecholamine, des Purinderivats Theophyllin oder Herzglykosids Strophanthin, konnten wir nur eine abgeschwächte initiale Amplitudenminderung, bezogen auf die Relaxationsspätphase, verzeichnen. Negativ inotrope Substanzen, wie die Betablocker Propanolol und Isoptin sowie Hexobarbital verstärken hingegen diese Amplitudenminderung, was sich in einer Abnahme des Quotienten P_{min}/P_{max} ausdrücken liess.

In dieser Versuchsreihe zeichnete sich deutlich die Gesetzmässigkeit ab, dass ein starker Nachdehnungseffekt (entsprechend niedriger Quotient P_{min}/P_{max}) offensichtlich an eine verminderte Herzmuskeltätigkeit bzw. an eine verschlechterte elektromechanische Kopplung gebunden ist, dass aber auf der anderen Seite dieser Effekt unter erhöhter Muskeltätigkeit bzw. unter einer verbesserten elektromechanischen Kopplung abgeschwächt ist.

Um dem Fehlschluss vorzubeugen, diese Effekte liessen sich nur an geschädigten oder insuffizienten Herzmuskeln nachweisen, möchten wir in diesem Zusammenhang eine Tatsache besonders herausstreichen:
Je kleiner der Muskelquerschnitt war, umso überzeugender fielen die Nachdehnungseffekte aus. Dickere Papillarmuskeln (Querschnitt>1 mm^2) zeigten während der Relaxationsphase häufig nur ein geringfügiges Anwachsen der Kontraktionsamplitude, das regelmässig nach Erreichen eines Maximalwertes in eine anschliessende Amplitudenabnahme umschlug. Sehr dicke Muskeln offenbarten sogar oftmals ein reziprokes Verhalten: Die Kontraktionsamplitude sank nach abrupter Längenänderung von Anfang an auf einen niedrigeren Gleichgewichtswert ab. Man ist geneigt, einen kontraktilitätsmindernden Prozess hierfür verantwortlich zu machen, der mit unterschiedlicher Intensität -offenbar in Abhängigkeit vom Präparatquerschnitt- mit der zu erwartenden Amplitudensteigerung während der Relaxationsphase konkurriert.

Die elektrophysiologische Seite dieser dehnungsinduzierten Amplitudenänderungen beleuchten folgende Experimente:
Mit Hilfe feinster Mikroelektroden (s.Abschn.2.4), die in die Myokardzellen nach lokaler mikrochirurgischer Entfernung des Endokards eingestochen wurden, leiteten wir die Spannungsdifferenzen zwischen Intra- und Extrazellulärraum (=Aktionspotential) während der isometrischen Tätigkeit des Herzmuskels ab. Der Aktionspotentialverlauf stellte sich oftmals in unserer Versuchsreihe minutenlang völlig konstant dar. Besonders in diesen Fällen konnte man mit Gewissheit konstatieren, dass die Spannungsmessung unter vernachlässigbarer Verletzung der Myokardzelle sowie geringster Rückwirkung auf das Messobjekt erfolgte. Dies galt für die Potentialmessungen unter Variation der Vordehnung natürlich nur in beschränktem Masse, da dieser äussere Eingriff sehr häufig eine irreversible Potentialdeformation nach sich zog.

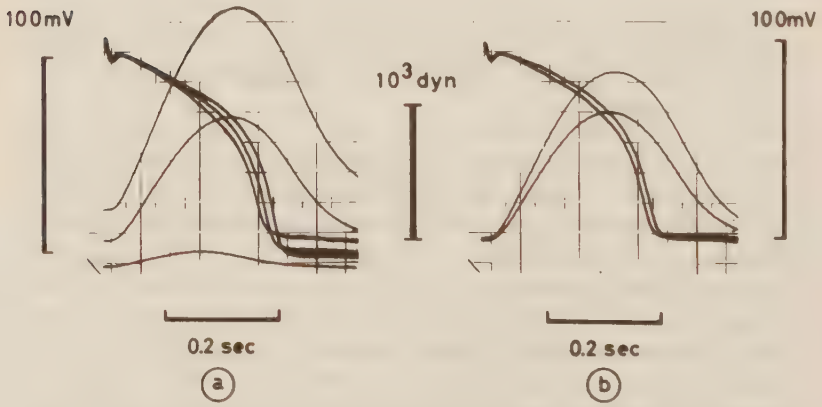


Abb.23. Originalaufzeichnungen von isometrischen Mechanogrammen und den zugehörigen Aktionspotentialen.
a) Die Aufzeichnungen erfolgten im stationären Zustand dreier verschiedener Vordehnungsstufen.
b) Die beiden Registrierungen entsprechen einer Vordehnungsstufe.
(weitere Erläuterungen s.Text)

Die Originalaufnahmen der Abb.23a und b stehen stellvertretend für die wenigen geglückten Potentialmessungen im Verlauf von Relaxationsexperimenten (ca. 10). Eine akute Dehnungsänderung war in allen Fällen von einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer sowie einer Membrandepolarisation, was in Abb.23a zum Ausdruck kommt, begleitet. Diese Änderungen, die mit zunehmender Dehnungssprunghöhe klarer in Erscheinung traten, wurden im Verlauf der Relaxationsphase partiell restituiert (s.Abb.23b). In diesem Experiment wurden das isometrische Mechanogramm und das zugehörige Aktionspotential unverzüglich sowie 3 min nach akuter Dehnungsänderung photographiert.

Die Lage der Mechanogrammfusspunkte, die bezogen auf den wahren Kraftnullpunkt der Registrierung die Vorbelastung wiedergeben sollte, ist in beiden Abbildungen nicht naturgetreu dargestellt.

Die im entdehnten Zustand gemessenen Aktionspotentiale sind wiederum, entsprechend dem Ausgangszustand, von längerer Dauer.

Aufgrund der wenigen erfolgreichen Experimente wäre eine statistisch gesicherte, quantitative Aussage über den Grad der Aktionspotentialveränderungen momentan noch verfrüht.

3.2.2. Das Längen-Kraftdiagramm.

In den Kurven des Längen-Kraftdiagramms besitzt man ein geeignetes Instrumentarium, um das Kontraktionsverhalten des Muskels in Abhängigkeit von seiner Länge sichtbar zu machen. Spricht man landläufig von einem Längen-Kraftdiagramm, so hat man speziell die folgenden vier Kennlinien vor Augen:

(1) die Ruhedehnungskurve,
(2) die Kurve der isometrischen Maxima,
(3) die Kurve der isotonischen Maxima,
(4) die Kurve der Unterstützungsmaxima.

Während die Ruhedehnungskurve das passive Verhalten des Herzmuskels widerspiegelt, sind die Kennlinien (2)-(4), denen das muskuläre Kontraktionsgeschehen zugrundeliegt, ein wichtiger Informationsträger in der Beurteilung des kontraktilen Status eines Muskels. Neben Aussagen über die jeweilige Kraftentwicklung

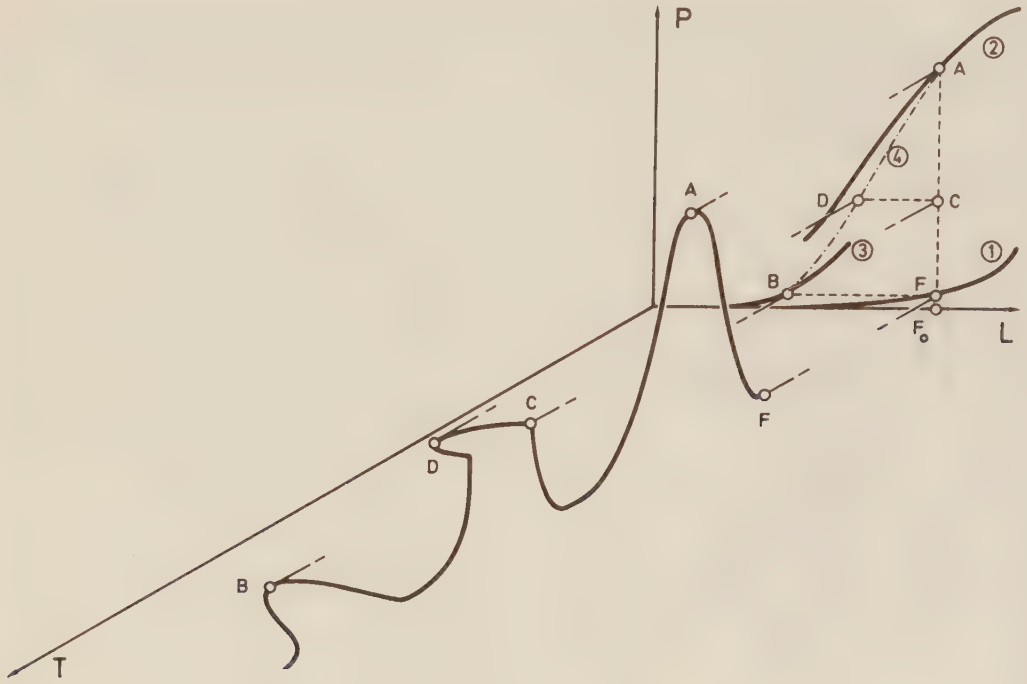


Abb.24. Der dreidimensionale Kontraktionsraum.

und den Verkürzungsgrad im Verlauf einer beliebigen Einzelzuckung vermitteln sie gleichfalls das Ausmass der möglichen myokardialen Arbeitskapazität (JACOB 1971). Fügt man der zweidimensionalen Längen-Kraftdarstellung die Zeit T als weitere Dimension hinzu, so ist ein beliebiger Kontraktionsablauf in einer Raumkurve dieses L-P-T-Raums repräsentiert (Abb.24). Aus dieser Darstellung gewinnt man einen ersten Eindruck von der Leistungsfähigkeit eines Herzmuskels (JACOB 1969).

Das schematische Schrägbild in Abb.24 soll die Konstruktion des Längen-Kraftdiagramms als Projektion des dreidimensionalen Kontraktionsraums verdeutlichen. Die Fusspunkte der Einzelzuckungen, die, in die Längen-Kraftebene projiziert, in einem Punkt F der Ruhedehnungskurve (1) entsprechen, repräsentieren die Vorbelastung. Eine isometrische Kontraktion projiziert sich als vertikale Strecke $\overline{FA}$. Ihr Scheitel A liegt auf der Kurve der isometrischen Maxima (2). Entsprechendes gilt für eine isotonische Einzelzuckung (Strecke $\overline{FB}$). Im Verlauf einer Unterstützungszuckung kontrahiert sich ein Muskel zunächst isometrisch (entsprechend der Strecke $\overline{FC}$), um sich dann anschliessend gegen die Gesamtlast aus Vorbelastung $\overline{F_oF}$ und Nachbelastung $\overline{FC}$ entlang der Strecke $\overline{CD}$ isotonisch zu verkürzen. Der Scheitel C einer Unterstützungszuckung ist ein Punkt der Kurve der Unterstützungsmaxima (4). Die Erschlaffung erfolgt ganz analog, natürlich mit umgekehrtem Vorzeichen, entlang dem Weg DCF. Die Zeit T spielt in dieser zweidimensionalen Projektion die Rolle eines Laufparameters.

Zu Abb.24. Dieser Raum mit den entsprechenden Raumkurven (eine isometrische, eine isotonische Einzelzuckung und eine Unterstützungszuckung sind dargestellt) projiziert sich als Längen-Kraftdiagramm. (1) Ruhedehnungskurve, (2) Kurve der isometrischen, (3) der isotonischen, (4) der Unterstützungsmaxima.

a) Das Längen-Kraftdiagramm bezogen auf den stationären Zustand des isometrisch tätigen Herzmuskels.

Da die Gesamtheit der Kennlinienschar (1) - (4) nur durch Variation der Vordehnung und damit der diastolischen Faserlänge zu gewinnen ist, werden die in Abschn. 3.2.1 diskutierten Nachdehnungserscheinungen mit Sicherheit die Messung hierfür beeinflussen. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, analysierten wir in dieser speziellen Versuchsserie ausschliesslich Einzelzuckungen der Relaxationsspätphasen.

Plastische Veränderungen, wie sie besonders durch hohe Vorbelastungen induziert werden, sind restituierbar, sofern man sich den Herzmuskel ca. 10 min lang gegen Nullast kontrahieren lässt. Diesen Umstand machten wir uns in folgendem Messprogramm zunutze: Wir entlasteten den Muskel vor jeder neuen Längenänderung auf den Wert Null und liessen ihn sich isotonisch verkürzen, bis die Ausgangslänge L_o in etwa erreicht war. Erst danach prägten wir ihm die neue Vordehnung auf.

Neben der Untersuchung isometrischer Kontraktionen bedarf es auch der Analyse von isotonischen sowie Unterstützungszuckungen für die Konstruktion des kompletten Längen-Kraftdiagramms. Um dem Einwand zu begegnen, dass eine Änderung der Kontraktionsform möglicherweise den aktiven Zustand des Herzmuskels beeinflussen könnte (BRADY 1965, PARMLEY 1969, BLINKS 1970, KAUFMANN 1971), stützten wir unsere Analyse konsequenterweise durchweg nur auf die erste, von der isometrischen Zuckung abweichende Kontraktion eines ansonsten ausschliesslich isometrisch tätigen Herzmuskels. Jede erneute Erzeugung und Auswertung einer anderen Kontraktionsform erfolgte erst nach Erreichen des stationären Gleichgewichts. Demzufolge können wir postulieren, dass ein derartiges Längen-Kraftdiagramm das Kontraktionsgeschehen des Herzmuskels bezogen auf seinen isometrischen stationären Zustand repräsentiert. Somit erfüllen unsere Messungen die Forderung nach guter Reproduzierbarkeit, was im interindividuellen Vergleich der erhobenen Befunde unerlässlich ist.

In Abb. 25a präsentieren wir das Längen-Kraftdiagramm eines

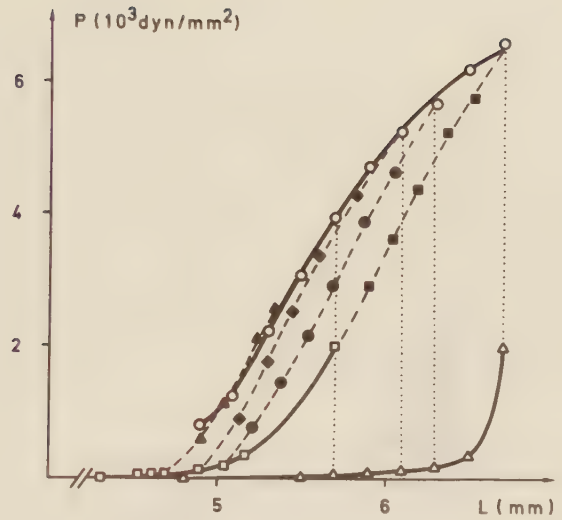


Abb. 25a. Das Längen-Kraftdiagramm eines Papillarmuskels (Ruhelänge 5 mm, Ruhequerschnitt 0,15 mm^2) bezogen auf seinen stationären isometrischen Kontraktionszustand. —△— = Ruhedehnungskurve, —○— = Kurve der isometrischen Maxima, —□— = Kurve der isotonischen Maxima, ---- = Kurven der Unterstützungsmaxima für vier verschiedene Vorbelastungen.

repräsentativen Einzelversuchs. Wir wählten speziell die Messungen an einem äusserst dünnen und langen Papillarmuskel (Ruhequerschnitt 0,15 mm^2, Ruhelänge 5 mm) aus, um gleichzeitig auf eine experimentelle Schwierigkeit hinweisen zu können. Im Bereich geringerer Vordehnungen (in Abb. 25a: 5 - 5,4 mm) kann man infolge der minimalen Vorbelastungen (<1 dyn) eine optimale Ausrichtung der Muskelachse in Kontraktionsrichtung kaum noch erzielen. Die Folge ist, dass die entsprechenden Muskelkontraktionen viel eher den Charakter einer Anschlagszuckung tragen, was sich natürlich in einer Reduktion der isometrischen Gesamtkraft niederschlägt. Die wahre isometrische Maximakurve dürfte demnach im unteren Dehnungsbereich zu etwas höheren Kräften hin verschoben sein. Damit würden auch wiederum die Unterstützungsmaxima dieses Dehnungsbereichs rechts der isometrischen Maximakurve zu liegen kommen. Eine klare Trennung zwischen isometrischen Maximakurven und den Kurven der Unterstützungsmaxima lässt

sich nämlich für dickere Muskeln bis zu kleinsten Vordehnungen hinab beweisen.

Eine zweite Darstellungsart, oftmals als aktives Längen-Kraftdiagramm angesprochen, vermittelt ausschliesslich das aktive Kontraktionsgeschehen des Muskels (Abb. 25b). Als Funktion der Präparatvordehnung sind die Amplituden der isometrischen bzw. isotonischen Mechanogramme aufgetragen, die im Diagramm 25a in der vertikalen bzw. horizontalen Distanz zwischen Maximakennlinien und Ruhedehnungskurve zum Ausdruck kommen. Man erkennt, dass beide Maximakurven unter nahezu gleicher Vordehnung ein Optimum durchlaufen. Für dünnere Papillarmuskeln ist dieses Optimum schärfer ausgeprägt.

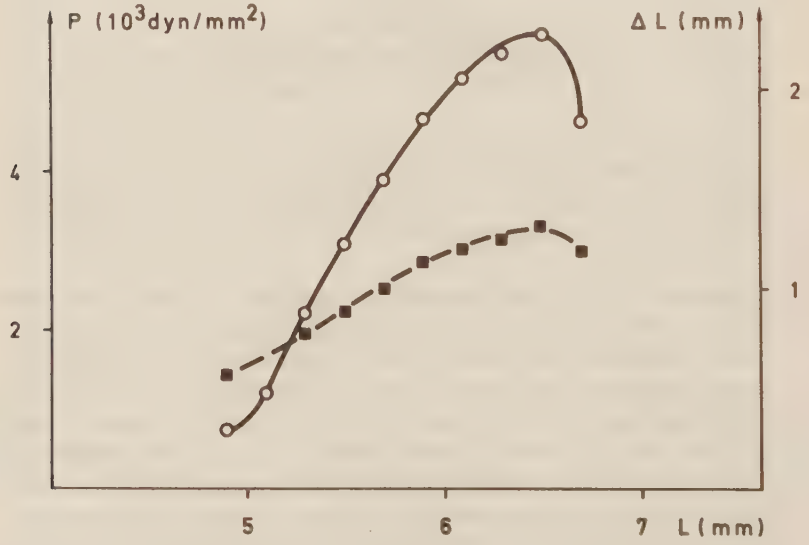


Abb. 25b. Das aktive Längen-Kraftdiagramm. Es sind die Amplituden der isometrischen (—○—) bzw. isotonischen (—■—) Mechanogramme als Funktion der Muskelvordehnung aufgetragen. Die Vordehnung, unter der das Optimum erreicht wird, bezeichnet man üblicherweise als L_{max}.

Eine weitere wichtige Grösse, die das Längen-Kraftdiagramm vermittelt, ist die Arbeitskapazität des Herzmuskels (JACOB 1971).

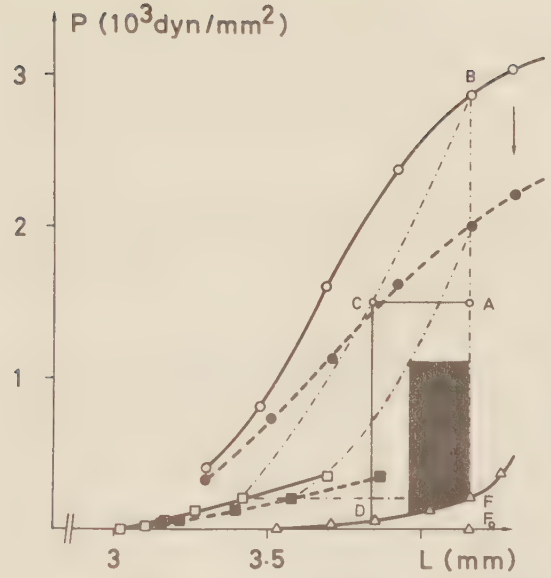


Abb. 26. Das Längen-Kraftdiagramm unter Kontrollbedingung (ausgezogene Maximakurven) sowie nach Applikation von 5×10^{-5} g/ml Hexobarbital (gestrichelte Maximakurven). Die helle Fläche FACD symbolisiert die Arbeitskapazität unter Kontrollbedingung, die dunkle nach Applikation des Barbiturats.

Für eine gegebene Vorbelastung $\overline{F_0F}$ (s. Abb. 26) entspricht sie der Arbeit, die der Herzmuskel während der isotonischen Phase (AC) eines kompletten Arbeitszyklus (FACD) leisten kann. Experimentell lässt sich ein entsprechender Kontraktionszyklus, wie folgt, realisieren: Man erlaubt dem Muskel im Scheitel C einer Unterstützungszuckung (FAC) entlang des Wegs (CD) isometrisch zu erschlaffen. Am Ende der Erschlaffungsperiode D wird ihm dann entlang des Ruhedehnungskurvenabschnitts (DF) die alte Vorbelastung $\overline{F_0F}$ aufgezwungen. Die geleistete Arbeit lässt sich mit Hilfe des Integrals:

$$E = \int_{FACD} P\,dL = \int_{A}^{C} P_1(L)\,dL - \int_{D}^{F} P_2(L)\,dL \qquad (3.70)$$

($\vec{P}$ ist in unserem Experiment immer parallel zu $\vec{L}$)

berechnen. P_1 (L) ist die über den Weg (AC) bewegte Gesamtlast $\overline{F_0A}$, P_2 (L) repräsentiert die Funktion der Ruhedehnungskurve.

Die Arbeit E entspricht direkt der umschlossenen Fläche FACD. Für eine konstante Vorbelastung $\overline{F_oF}$ durchläuft diese Fläche mit steigender Nachbelastung $\overline{FA}$ ein Maximum, um sich danach im Grenzfall der isometrischen Kontraktion (FB) dem Wert Null zu nähern.

Die unter gegebener Vorbelastung maximale Arbeit E_{max}, die ein Mass für die myokardiale Arbeitskapazität ist, wächst unter zunehmender Vordehnung des Herzmuskels bis zu einem Optimum an, das sich jedoch erst rechts des Kontraktionsoptimums (s. Abb.25b) einstellt.

Eine Änderung des kontraktilen Status eines Herzmuskels spiegelt sich in einer Verschiebung der Maximakurven bezüglich der Ruhedehnungskurve wider. In Abb. 26 lösten wir die durch den Pfeil markierte Verschiebung nach Applikation von $5x10^{-5}$ g/ml Hexobarbital aus. Weit empfindlicher reagiert die Arbeitskapazität auf eine derartige Kontraktilitätsänderung. Ihr Wert ist in gleichem Masse von einer Verschiebung der isometrischen wie auch der isotonischen Maxima betroffen.

b) Das Längen-Kraftdiagramm im Verlauf der Relaxationsphase.

Die in Abschn. 3.2.1 vorgestellten Nachdehnungserscheinungen haben natürlich weitreichende Konsequenzen für die Messung und Konstruktion von Längen-Kraftdiagramme, was wir in Abb. 27a und b zum Ausdruck brachten. Wie schon ausführlich besprochen, sinkt die diastolische Kraft eines isometrisch eingespannten Muskels im Verlauf einer Relaxationsphase nach sprunghafter Längenänderung. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt bezüglich des Relaxationsstarts sieht man sich mit einer ganzen Schar von "Ruhedehnungskurven" konfrontiert. Sie wird nach oben hin von den Werten unmittelbar nach akuter Dehnung, nach unten von der Ruhedehnungskurve des stationären Zustands abgegrenzt.

Die beiden isometrischen Maximakurven sind jeweils mit den Mechanogrammamplituden der Relaxationsfrüh- und -spätphase (entsprechend P_{min} und P_{max}) konstruiert. Der isotonischen Maximakurve liegen die Mechanogramme des stationären Zustands zugrunde. Die

Erzeugung einer einzelnen isotonischen Kontraktion eines ansonsten ausschliesslich isometrisch tätigen Muskels liess sich leider in der Relaxationsfrühphase messtechnisch nicht realisieren.

Obgleich die isotonische Maximakurve der Frühphase fehlt, ist in Abb. 27a trotz allem eindrucksvoll ersichtlich, dass die Arbeitskapazität eines Herzmuskels eine deutliche Reduktion in der Initialphase einer Relaxationsperiode erleidet. Dem Einfluss der ausgeprägten Verschiebung der beiden Maximakurven überlagert sich zusätzlich die Wirkung der passiven Relaxation.

Im aktiven Längen-Kraftdiagramm (Abb. 27b) sind die isotonischen Maxima, abweichend von Abb. 27a und damit von dem dort definierten Versuchsprogramm, am durchweg isotonisch tätigen Herzmuskel gewonnen. Nach sprunghafter Belastungssteigerung konnten wir in der Retardationsfrühphase die untere, in der Retardationsspätphase die obere der beiden isotonischen Maximakurven (gestrichelter Kurvenverlauf) messen.

Sowohl das isometrische als auch das isotonische Kurvenpaar unterstreichen in ganz analoger Weise die amplitudenmindernde Wirkung einer abrupten Längen- bzw. Belastungsänderung. Die deutliche Divergenz der jeweiligen Kennlinien eines Paares beweist, dass die dehnungsinduzierte Amplitudenminderung durch zunehmende Höhe des Längen- bzw. Belastungssprunges gefördert wird. Dies gilt, um es erneut zu betonen, im besonderen Masse auch im Längenbereich rechts des Optimums. Hier, wo eine Abnahme der stationären Kontraktionskraft bzw. Verkürzung zu verzeichnen ist, wird die Amplitudenminderung besonders eklatant.

Die Optima der Kennlinien, dies vermittelt gleichfalls Abb. 27b, sind in der jeweiligen Frühphase signifikant zu kleineren Längen hin verschoben.

3.2.3. Die Kraft-Geschwindigkeitsrelationen für unterschiedliche Vordehnungen.

In der Erforschung und Bewertung des kontraktilen Status eines Herzmuskels stützt man sich heute in zunehmenden Masse auf das

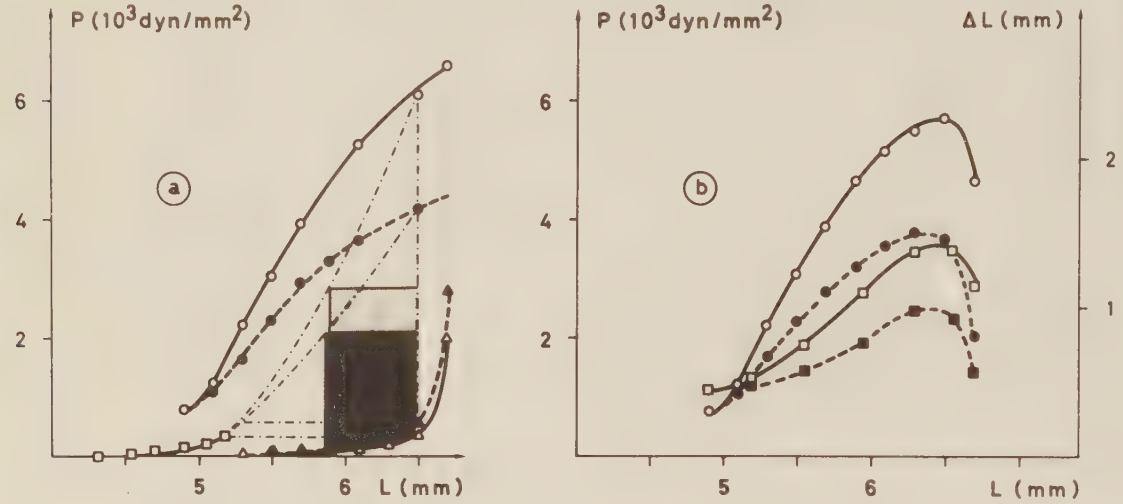


Abb. 27. Das Längen-Kraftdiagramm im Verlauf der Relaxationsphase nach akuter Dehnung. a) Das komplette, b) das aktive Längen-Kraftdiagramm.
Die dunkle Fläche repräsentiert die Arbeitskapazität in der Relaxationsfrühphase, die helle in der Relaxationsspätphase. Die ausgezogenen Kurven in (b) entsprechen den isometrischen, die gestrichelten den isotonischen Maxima.

sogenannte Kraft-Geschwindigkeitskonzept. Die quantitative Basis hierfür bildet letztlich die inverse Beziehung zwischen Belastung und Verkürzungsgeschwindigkeit eines Muskels, die von FENN (1935) zum ersten Male für den Skeletmuskel ausgesprochen, von HILL (1938) danach durch eine hyperbolische Approximationsfunktion ausgedrückt wurde.

Die Gesamtheit der Kraft-Geschwindigkeitskennlinie -die einzelne Kennlinie ist bekanntlich eine Funktion der Myokardvordehnung- wird im Kraft-Geschwindigkeitsdiagramm zusammengefasst. Die verschiedenen Messwertpaare (Kraft/Verkürzungsgeschwindigkeit), die, aneinandergereiht, eine einzelne Kraft-Geschwindigkeitskennlinie repräsentieren, gewinnt man üblicherweise aus der isotonischen Phase einer Serie von Unterstützungszuckungen unter konstanter Vorbelastung.

Eine Variante zur Messung von Kraft-Geschwindigkeitsrelationen diskutiert HILL in seinem Buch (1970). Er kehrt das übliche Messprinzip um, indem er den Kraftverlauf bei konstanter aufgezwungener Verkürzungsgeschwindigkeit registriert. Diese Idee griff MEISS (1972) später auf und führte entsprechende Messungen am Warmblütermyokard durch, die jedoch auf ein zu herkömmlichen Kraft-Geschwindigkeitsdiagramme konformes Schaubild hinausliefen.

Eine dritte Möglichkeit basiert auf dem Zeitverlauf einer isometrischen Einzelkontraktion. Im Rahmen eines bestimmten Muskelmodells (s.z.B. Abb. 44) determiniert das isometrische Mechanogramm den Zeitverlauf einer fiktiven inneren Verkürzungsgeschwindigkeit, die man üblicherweise einem kontraktilen Element zuordnet. Die Verkürzungsgeschwindigkeit zusammen mit der entsprechenden inneren Momentanlast entspricht einem Koordinatenpaar der "isometrischen" Kraft-Geschwindigkeitsrelation. Die Gesamtheit der Kurvenpunkte einer einzelnen Kennlinie wird in der Anstiegsphase des entsprechenden isometrischen Mechanogramms durchlaufen.

In der Messung "wahrer" Kraft-Geschwindigkeitskennlinien, d.h. von Kurven, die sich auf die isotonische Phase verschiedener Einzelkontraktionen beziehen, werden heute zwei Wege beschritten:

Einmal korreliert man die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit eines Muskels während der isotonischen Phase einer Unterstützungszuckung mit der entsprechenden Gesamtbelastung (Vorbelastung + Nachbelastung). Diese sogenannte n a c h b e l a s t e t e Kraft-Geschwindigkeitsrelation basiert auf Messwertpaaren, die zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten des Unterstützungszuckungsverlaufs gewonnen werden. Unter höherer Nachbelastung setzt die isotonische Phase relativ später ein. Die entsprechende maximale Verkürzungsgeschwindigkeit tritt daher zwangsläufig später im Kontraktionszyklus als unter niedrigerer Last auf. Diesem Einwand, auf den wir im Diskussionsteil noch ausführlich zu sprechen kommen, begegnet die quick-release-Technik.

Eine q u i c k - r e l e a s e - Kraft-Geschwindigkeitskennlinie basiert auf Daten der isotonischen Phase von quick-release-Kontraktionen, für die allesamt der Zeitpunkt des release bezüglich des isometrischen Kontraktionszyklus konstant gehalten ist.

a) Die nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitsrelationen des Herzmuskels bezogen auf seinen stationären Zustand.

Die Abb. 28 versinnbildlicht, wie das Kraft-Geschwindigkeitsdiagramm aus der Projektion des dreidimensionalen Zeit-Kraft-Geschwindigkeitsraumes und den entsprechenden Kontraktionsortskurven in die Kraft-Geschwindigkeitsebene hervorgeht. Die abgebildete Kennlinie entspricht der Vorbelastung $\overline{OA}$. Die Amplitude der zugehörigen isometrischen Kontraktion projiziert sich als Abzissenabschnitt $\overline{AP}_o$. Die isometrische Phase einer Unterstützungszuckung unter der Nachbelastung $\overline{AB}$ verkörpert die Strecke $\overline{AB}$ während ihre isotonische Kontraktionsphase von B über C und wieder zurück nach B verläuft. Die Erschlaffung erfolgt mit negativer Verkürzungsgeschwindigkeit, aus der im IV. Quadranten eine Kennlinie für die Erschlaffungsphase resultiert, die aber nur in ganz speziellen Fällen von Interesse ist. Der Scheitel C der Unterstützungszuckung bildet sich in der Projektion als Kennlinienpunkt ab. Die isotonische Kontraktion, die sich als Strekke $\overline{AD}$ projiziert, liefert den höchsten messbaren Kurvenpunkt einer nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitskurve.

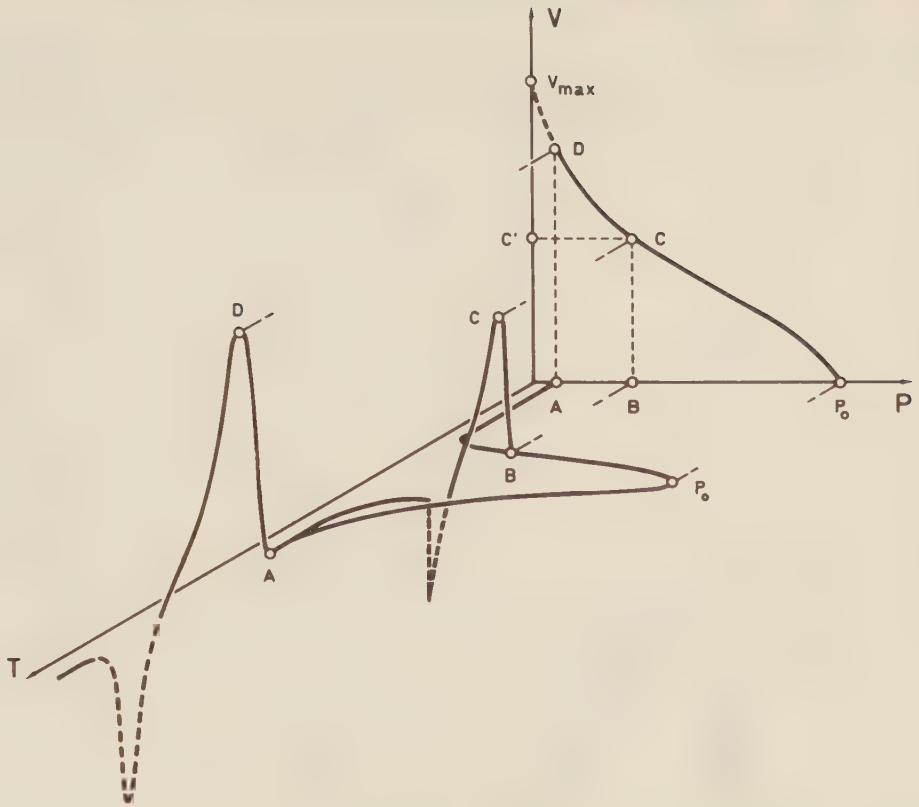


Abb.28. Das Kraft-Geschwindigkeitsdiagramm als Projektion des Zeit-Kraft-Geschwindigkeitsraums. (Erläuterungen s.Text)

Neben dem extrapolierten Ordinatenschnittpunkt V_{max} der Kennlinie leitet sich aus dem Schaubild 28 eine weitere wichtige Grösse für die Beurteilung des kontraktilen Status eines Herzmuskels ab: die myokardiale Leistungskapazität. Allgemein ist die Leistung, wie folgt, definiert:

$$N = \frac{dE}{dt} \qquad (3.71)$$

wenn E die nach aussen abgegebene Arbeit symbolisiert. Für eine Muskeltätigkeit errechnet sich die Arbeit E aus Gl.(3.70). Da wir uns nur auf die isotonische Phase beschränken wollen, für die P = const(t,L) gilt, und da weiter V = dL/dt ist, lässt sich das Integral in Gl.(3.70) folgendermassen umschreiben:

$$E(t) = P \int_0^t V(t)\,dt \qquad (3.72)$$

Die erste Zeitableitung lautet dann:

$$N(t) = P\,V(t) \qquad (3.73)$$

N erreicht im Scheitel C einer Unterstützungszuckung ihr Maximum. Die Rechteckfläche OBCC' repräsentiert dieses maximale N für die spezielle Unterstützungszuckung ABC. Für die konstante Vorbelastung $\overline{OA}$ durchläuft diese Maximalleistung in Abhängigkeit der Nachbelastung $\overline{AB}$ ein Optimum, das die grösstmögliche Momentanleistung verkörpert, die der Herzmuskel unter gegebener Vorbelastung erbringen kann. Diese Spitzenleistung, die mit der grössten Rechteckfläche unter einer jeweiligen Kraft-Geschwindigkeitskennlinie korrespondiert, definieren wir als die myokardiale L e i s t u n g s k a p a z i t ä t.

Misst man Kraft-Geschwindigkeitskennlinien unter variabler Vordehnung, so darf man die Nachdehnungserscheinungen nicht ausser acht lassen.

Eine erste Analyse wird sich aber zwangsläufig auch hier auf Messdaten des stationären Zustands dehnungsinduzierter Relaxationsphasen beschränken. Analog des in Abschn.3.2.2a definierten Messprogramms verfuhren wir auch hier: die stationäre isometrische Tätigkeit eines Herzmuskels wurde jeweils nur von einer einzigen Unterstützungszuckung unterbrochen, auf die sich unsere Untersuchung stützte.

Vielfach werden Kraft-Geschwindigkeitskennlinien "in einem Zuge" durch sukzessives Entlasten bzw. Belasten ermittelt. Dieses Vor-

gehen ist aus den bereits in Abschn.3.2.2a erwähnten Gründen abzulehnen. Die Kennlinien weisen nämlich in Abhängigkeit von Dauer und Weite der Entlastungs- bzw. Belastungsschritte einen unterschiedlichen Verlauf auf.

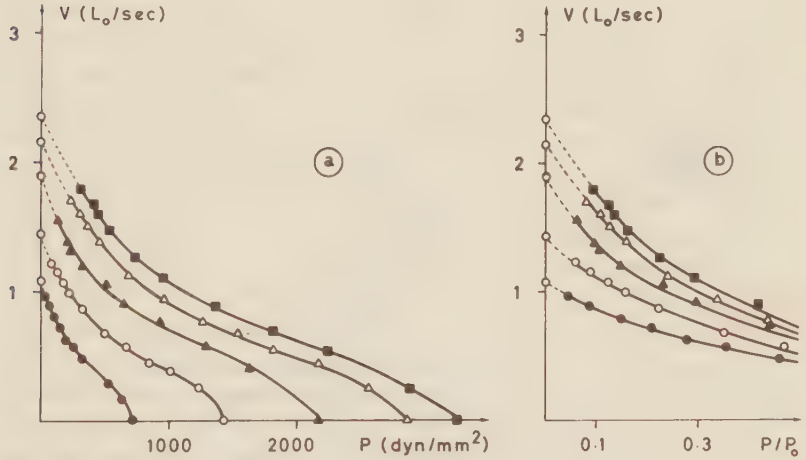


Abb.29. Die nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitskurven in Abhängigkeit der Vordehnung.
a) Die Originalkennlinienschar. Steigende Vordehnung drückt sich in einer Zunahme der Achsenabschnitte P_o und V_{max} aus.
b) Die Kennlinienschar nach senkrechter affiner Abbildung. Nur der Bereich kleiner (P/P_o)-Werte ist ausgeblendet. Sämtliche transformierte Kennlinien konvergieren natürlich im Abszissenabschnitt $P/P_o = 1$.

In Abb.29a sind Kraft-Geschwindigkeitskennlinien eines repräsentativen Einzelversuchs in Abhängigkeit der Vordehnung dargestellt, die offensichtlich für sinkende P-Werte konvergieren. Dies wirft zwangsläufig die Frage nach einem gemeinsamen Schnittpunkt auf, der zugleich, den Aussagen von ABBOTT (1959), SONNENBLICK (1962, 1963) und BRUTSAERT (1971) zufolge, mit dem Ordinatenschnittpunkt V_{max} zusammenfallen sollte. Aufgrund der Kennlinienschar in Abb.29a sowie unseren weiteren diesbezüglichen Befunde, erscheint ein gemeinsamer Ordinatenschnittpunkt V_{max} höchst unwahrscheinlich.

Sehr viel überzeugender spricht Abb.29b gegen die Theorie eines gemeinsamen V_{max}-Wertes. In ihr sind die Kennlinien der Abb.29a nach senkrechter affiner Abbildung:

$$\begin{aligned} Q &= P / P_o \\ \overline{V} &= V \end{aligned} \qquad (3.74)$$

aufgetragen. In der Transformation (3.74) werden die Ordinatenschnittpunkte als Punkte der Affinitätsachse in sich selbst abgebildet. Das Abbildungsverhältnis ist natürlich auf jede Kurve entsprechend ihres Abszissenabschnitts P_o speziell zugeschnitten. Die transformierte Kraft-Geschwindigkeitskurvenschar zeigt eine eindeutige Divergenz im Bereich kleiner Q-Werte, was einem gemeinsamen Ordinatenschnittpunkt und damit einem gemeinsamen, vordehnungsunabhängigen V_{max}-Wert gänzlich widerspricht. Dieses mehr qualitative Vorgehen kann durch die in Abschn.3.1.3 beschriebenen Extrapolationsverfahren numerisch untermauert werden:

Eine rechtwinklige Hyperbel, wie sie in Gl.(3.59) beschrieben ist, erwies sich in allen Fällen als unbefriedigende Approximation für die von uns gemessenen Kraft-Geschwindigkeitsrelationen. Selbst die in Abschn.3.1.3a entwickelte Methode zur Optimierung der Anpassung erbrachte nur eine geringsfügige Verbesserung. Vielfach führten die "hyperbolischen" Extrapolationen zu V_{max}-Werten, die sogar unter den gemessenen V-Werten der isotonischen Zuckungen lagen. Überraschenderweise fanden wir aber selbst dann noch Korrelationskoeffizienten von $|r| > 0{,}96$. Die Abbildung 30 hilft diesen scheinbaren Widerspruch zu klären. Als Folge der Koordinatentransformation (3.62b), die der Abb.30 zugrunde liegt, resultiert speziell in dem für die Extrapolation interessanten Bereich kleiner 1/V-Werte eine verhältnismässig hohe Punktedichte. Auf geringfügige Abweichungen einzelner Punkte dieses Bereichs von der linearen Regressionsgeraden, die jedoch mit bedeutsamen Änderungen in V einhergehen, reagiert die Regressionsanalyse und damit ihr Korrelationskoeffizient sehr unempfindlich. Daher ist es nicht verwunderlich, dass sich oftmals ein relativ hoher Korrelationskoeffizient einstellt, obgleich im niedrigen 1/V-Bereich eine eindeutig gerichtete Abweichung, wie in Abb.30 ersichtlich, nachzuweisen ist.

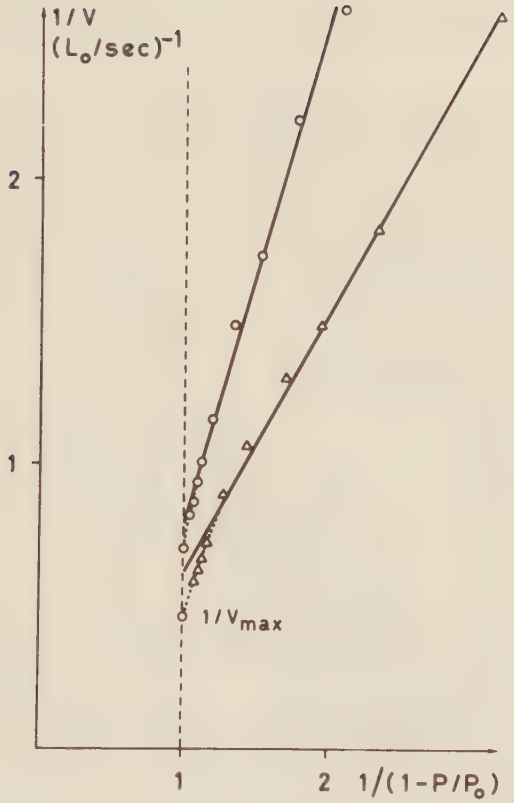


Abb.30. Kraft-Geschwindigkeitskurven der Abb.29a (entsprechende Symbole) nach der hyperbolischen Koordinatentransformation(3.62b). Die eingezeichneten Geraden entsprechen einem exakt hyperbolischen Verlauf der Kennlinien.

Eine weit bessere Approximation erzielt man mit Polynome der Gestalt (3.63). Eine Bewertung der Approximationsgüte konnte nur auf optischem Wege erfolgen. Wie bereits in Abschn.3.1.3b dargelegt, ist der mittlere quadratische Fehler (3.66) hierfür gänzlich ungeeignet. In den meisten Fällen erwies sich das Polynom 5. Grades als optimale Näherung. Demzufolge beschränkten wir uns durchweg in den Extrapolationsberechnungen auf diesen Polynom-

grad und glauben damit, eine brauchbare Standardisierbarkeit erreicht zu haben.

In Abb.31 sind die V_{max}-Werte für 9 verschiedene Papillarmuskeln als Funktion der Vordehnung wiedergegeben. Die gestrichelten Kurvenzüge basieren auf der Extrapolation nachbelasteter Kraft-Geschwindigkeitskurven. Unbestreitbar ist die Tendenz sichtbar, dass selbst im physiologischen Muskellängenbereich zwischen 0,85 und 1,0 L_{max}, dem nach Aussagen von SPOTNITZ (1966), SONNENBLICK (1967) und GRIMM (1970) Sarkomerenlängen von 1,8 bis 2,2 µ zuzuordnen sind, V_{max} eindeutig mit zunehmender Vordehnung ansteigt.

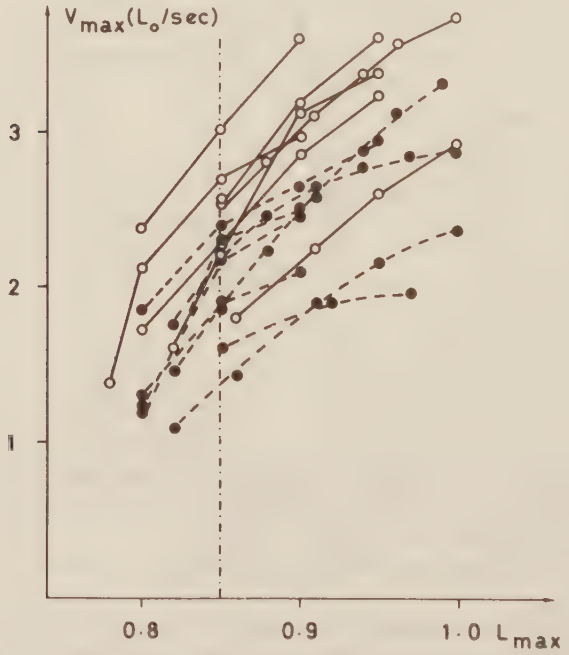


Abb.31. Der V_{max}-Wert als Funktion der Muskelvordehnung. Die gestrichelten Kurvenzüge resultieren aus der Extrapolation nachbelasteter Kraft-Geschwindigkeitskennlinien, die ausgezogenen basieren auf quick-release-Kennlinien. Der von einigen Autoren (s.Text) postulierte physiologische Myokardlängenbereich wird durch die strichpunktierte Vertikale (0,85 L_{max}) nach links abgegrenzt.

b) Die nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitsrelationen im Verlauf der Relaxationsphase.

Will man Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen für eine beliebige, kurze Zeitspanne einer dehnungsinduzierten Relaxationsphase gewinnen, muss man bestrebt sein, möglichst viele Unterstützungszuckungen in einem möglichst kurzen Zeitabschnitt zu registrieren. Man ist folglich wohl oder übel gezwungen, das Messverfahren des sukzessiven Entlastens zu praktizieren, was wir ansonsten (S.Abschn.3.2.3a) strikt ablehnen. Ein Vergleich der Kennlinien aus Früh- und Spätphase ist natürlich nur dann statthaft, wenn die Messungen in ganz analoger Weise erfolgten. Dem Einwand, dass man Kennlinien eines nichtstationären Zustands (Relaxationsfrühphase) den Kennlinien eines stationären Gleichgewichts (Relaxationsspätphase) gegenüberstellt, kann leider experimentell nicht Rechnung getragen werden. Beschränkt man sich jedoch in der Auswertung und Registrierung auf eine kurze Kontraktionssequenz, so kommt dies einer quasi-stationären Betrachtungsweise gleich.

Während die Amplituden der isometrischen Mechanogramme im Verlauf einer dehnungsinduzierten Relaxationsphase in der Regel deutlich zunahmen (s.Abschn.3.2.2b), fanden wir für die entsprechenden extrapolierten V_{max}-Werte nur geringfügige oder zuvernachlässigende Änderungen. In Einzelfällen resultierten nach affiner Abbildung (3.74) sogar völlig identische Kurven in der Relaxationsfrüh- und -spätphase, obgleich die zugehörigen Mechanogramme einem bedeutsamen Dehnungseffekt unterworfen waren. Trotz äusserster Vorsicht, zu der uns die in dieser Messung speziell aufoktroyierte, nachteilige Messprozedur mahnt, darf folgende Aussage als gesichert gelten:

> Zwingt man einem Herzmuskel abrupt eine Länge L_1 auf und ermittelt den V_{max}-Wert in der Initialphase der ausgelösten Relaxation, so ist dieser stets höher als der V_{max}-Wert der niedrigeren Dehnungsstufe L_2, für die im stationären Zustand das isometrische Mechanogramm dieselbe Amplitude aufweist wie das Mechanogramm in der Relaxationsfrühphase der Länge L_1.

c) Die quick-release-Kraft-Geschwindigkeitsrelationen des Herzmuskels bezogen auf seinen isometrischen stationären Zustand.

Zunächst wollen wir kurz die Messungen gedämpfter quick-releases im Rahmen der Längen-Kraftdiagramme diskutieren. Konstruiert man in analoger Weise zu den Unterstützungszuckungen Maximakurven aus den Scheitelpunkten B (s.Abb.32) von quick-release-Kontraktionen, so erweisen sich diese als weitgehend unabhängig vom Dämpfungsgrad. In Abb.32 sind neben der Kurve der Unterstützungsmaxima die Scheitel B unterschiedlicher quick-release-Kontraktionen markiert, die allesamt im selben isometrischen Punkt A

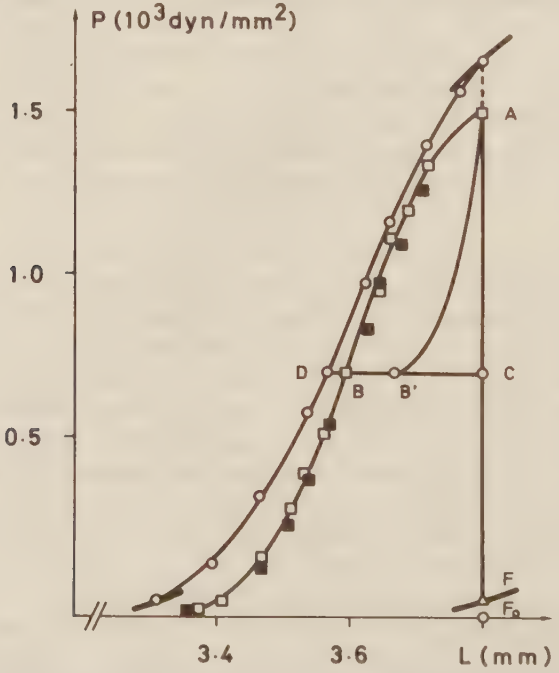


Abb.32. Maximakurven aufgrund von Unterstützungszuckungen (○) sowie von quick-release-Kontraktionen zweier unterschiedlicher Dämpfungsgrade (□ stark gedämpft, ■ nahezu ungedämpft). Sämtliche Maxima entsprechen der konstanten Vorbelastung $\overline{F_0F}$. Der Kurvenzug FAB'BCF repräsentiert eine komplette quick-release-Kontraktion.

initiiert wurden, jedoch mit zwei verschiedenen Dämpfungen erfolgten. In quick-release-Kontraktionen erreicht der Herzmuskel nicht ganz den Verkürzungsgrad einer Unterstützungszuckung, was besonders deutlich für hohe release-Sprünge zutage tritt.

Eine einzelne quick-release Zuckung, die in eine isometrische Anstiegsphase FA, eine quick-release-Phase AB', eine aktive isotonische Verkürzungsphase B'B sowie in eine isotonische (BC) und isometrische (CF) Erschlaffungsphase zerfällt, ist gleichfalls in das Längen-Kraftdiagramm projiziert.

Bevor wir uns nun der Diskussion aktiver quick-release-Kraft-Geschwindigkeitsrelationen zuwenden, bedarf es zu allererst einer Klärung, inwieweit die in Abschn. 3.1.2 a hergeleiteten Beziehungen die passive Komponente v_p der Gesamtverkürzungsgeschwindigkeit v im Verlauf eines gedämpften release abzuschätzen erlauben.

Eine exakte Differenzierungsmöglichkeit zwischen passiver und aktiver Komponente der Gesamtverkürzungsgeschwindigkeit in einer quick-release-Phase, welche die Basis für eine experimentelle Bestätigung unserer Formel (3.40) abgeben könnte, ist uns leider bislang versagt. Da in den isotonischen Phasen von Unterstützungszuckungen die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit bereits sehr frühzeitig erreicht wird (ca. nach 30 - 60 msec entsprechend eigener Messungen), liegt die Vermutung nahe, dass sich vom Start eines quick-release an eine nicht zu vernachlässigende aktive Geschwindigkeitskomponente v_a der passiven v_p superponiert.

Die Messungen der Abb. 33 sind zumindest geeignet, die gute qualitative Übereinstimmung zwischen Theorie (Abschn. 3.1.2 a) und Experiment vorzuführen. In Abb. 33a sind Kraft-Geschwindigkeitskennlinien aufgrund von quick-releases zweier unterschiedlicher Dämpfungsgrade τ_1 und $\tau_2 \simeq 2\tau_1$ aus isometrischen Kontraktionen konstanter Vorbelastung ausgewählt. Dabei wurden die zugrundeliegenden P/V-Daten einmal in den Zeitpunkten $T_1 = \tau_1$, $2\tau_1$ und $5\tau_1$ bzw. $T_2 = \tau_2$ und $2\tau_2$ gewonnen (T ist in Abb. 13 definiert). Zusätzlich ist eine nachbelastete Kraft-Geschwindigkeitskurve, die derselben Vorbelastung entspricht, eingezeichnet.

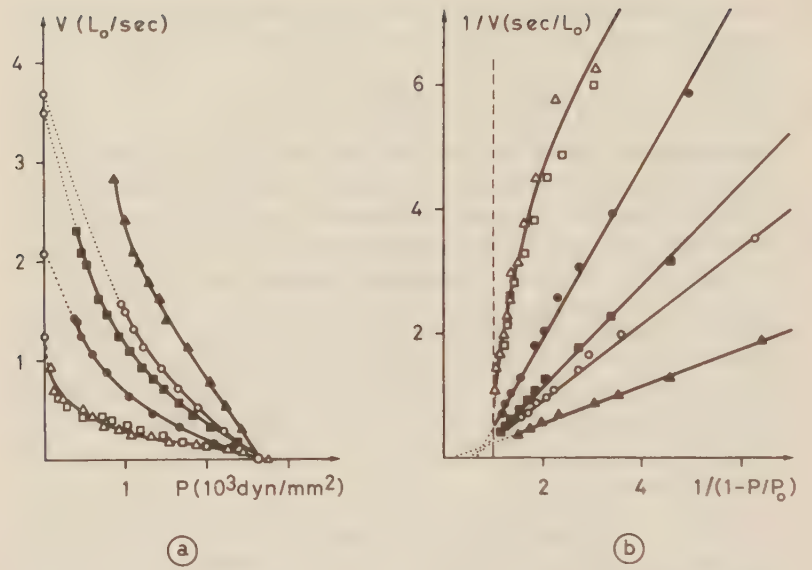


Abb. 33. Kraft-Geschwindigkeitskennlinien aufgrund gedämpfter quick-release-Kontraktionen. Sämtliche releases entsprechen derselben Vorbelastung und wurden allesamt im gleichen Zeitpunkt bezüglich des isometrischen Kontraktionszyklus initiiert. Ausschliesslich der Dämpfungsgrad (τ_1, τ_2) und Zeitpunkt (T_1, T_2) des Auswertens wurden variiert. Dabei gilt: (▲) $T_1 = \tau_1 = 5{,}5$ msec, (■) $T_1 = 2\tau_1$, (□) $T_1 = 5\tau_1$, (○) $T_2 = \tau_2 = 11{,}5$ msec, (●) $T_2 = 2\tau_2$. Zusätzlich ist eine nachbelastete Kennlinie (△) zum Vergleich eingezeichnet.
b) Die Kennlinienschar nach hyperbolischer Koordinatentransformation (3.62 b).

Abb. 33 b gibt die besagte Kennlinienschar nach der hyperbolischen Koordinatentransformation (3.62 b) wieder. Man erkennt, dass die Kennlinien für $T<3\tau$ recht gut durch die rechtwinklige Hyperbel (3.38) approximierbar sind. Kennlinien für $T>3\tau$ genügen dieser Näherung kaum mehr. Die beiden Kennlinien untermauern diese Aussage recht eindrucksvoll: obgleich $T_1 \simeq T_2$, ist für den Fall $T_2 = 2\tau_2$ im Gegensatz zur Kurve $T_1 = 5\tau_1$ eine Hyperbelapproximation hinreichend vertretbar.

Die Proportionalität:

$$V_{pmax} \sim \frac{1}{\tau} \qquad (3.75)$$

die aus Gl. (3.40) folgt, wenn man quick-releases unterschiedlicher Dämpfungszeitkonstanten stets zu Zeit:

$$T = c\,\tau \quad , \text{ wobei } c = \text{const } (\tau) \qquad (3.76)$$

auswertet, konnte in dieser Versuchsreihe ebenfalls recht gut bestätigt werden (z.B. mit Hilfe der beiden Kennlinien für $T_1 = 2\tau_1$ und $T_2 = 2\tau_2$).

In Konsequenz dieser Befunde sowie der theoretischen Überlegungen des Abschn. 3.1.2 dürfen P/V-Daten zur Konstruktion aktiver Kraft-Geschwindigkeitsrelationen, d.h. von Kurven, die ausschliesslich auf der aktiven Komponente der Gesamtverkürzungsgeschwindigkeit basieren, erst für Auswertungszeitpunkte im Bereich $T \geq 5\,\tau$ herangezogen werden. Für die Daten der Seite 39

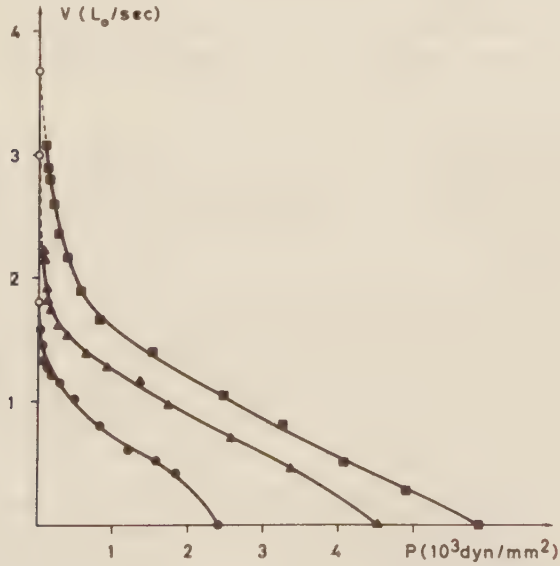


Abb. 34. quick-release-Kraft-Geschwindigkeitskurven eines Papillarmuskels unter variabler Vordehnung. Die Kennlinien sind auf den stationären Zustand bezogen.

errechnet sich im Auswertungszeitpunkt T = 5τ eine passive Geschwindigkeitskomponente von:

$$V_{pmax} = 0{,}14 \text{ (cm/sec)},$$

die im Vergleich zu den gemessenen aktiven V_{max}-Werten von ca. 3 cm/sec unbedeutend erscheint.

Die im folgenden präsentierten, aktiven Kraft-Geschwindigkeitsrelationen basieren auf quick-release-Zuckungen optimaler Dämpfung (τ = 3 - 5 msec). Der Auswertungszeitpunkt betrug durchweg T = 6τ.

Analog den nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitskennlinien streben die Kurven, die aus quick-release-Daten des stationären Zustands konstruiert wurden, gleichfalls keinem gemeinsamen Ordinatenschnittpunkt V_{max} zu. Ein Extrapolieren dieser Kennlinien ist weniger problematisch, da man dank der quick-release-Technik selbst den stark vorbelasteten Herzmuskel noch auf Kräfte <10 dyn entlasten kann.

Eine hyperbolische Approximation ist auch hier abzulehnen, obgleich der in Abb. 15 vorgestellte Wendepunkt für Kurven hoher Vorbelastung fehlen kann. Die quick-release-Kennlinien, wie schon die nachbelasteten, weichen besonders im Bereich kleiner Belastungen signifikant von einer Hyperbel ab. Allein schon die Abb. 34 bestärkt uns in dieser Vermutung. Der rechnerische Nachweis (Abschn. 3.1.3 a), der den optischen Eindruck vollauf bestätigt, offenbart zugleich, dass der aufgrund hyperbolischer Extrapolationen ermittelte V_{max}-Wert in Einzelfällen die höchsten messbaren V-Werte gewaltig unterschreiten kann.

Eine gute Approximation ist auch für diese Kennlinien aufgrund von Polynome 5. Grades gewährleistet, auf die wir unsere gesamte V_{max}-Bestimmung stützten.

Was bereits für den Einzelversuch der Abb. 34 gesagt wurde, bestätigten die Messungen an den übrigen Herzmuskeln, die wir ebenfalls in Abb. 31 zusammenfassten: die V_{max}-Werte desselben Papillarmuskelensembles steigen gleichfalls mit zunehmender Vorbelastung deutlich an. Diese Tendenz hält auch im physiologischen

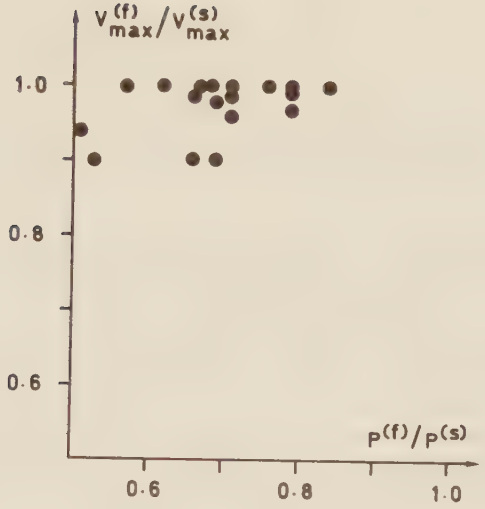


Abb. 35. Die Korrelation der $V^{(f)}_{max}$-Werte der Relaxationsfrühphase mit der Amplitude $P^{(f)}$ der entsprechenden isometrischen Einzelzuckung. Die beiden Grössen sind auf die entsprechenden Werte der Relaxationsspätphase normiert. Die V_{max}-Werte wurden aus quick-release-Kraft-Geschwindigkeitskennlinien ermittelt.

Längenbereich nahezu unvermindert an. Die quick-releases, die diesen V_{max}-Werten zugrundeliegen, wurden durchweg zur Zeit $t = 0{,}75\ T_G$ initiiert und im Zeitpunkt $T = 6\tau$ ausgewertet. Da der Auswertungszeitpunkt speziell im Hinblick auf den Zeitverlauf der aktiven Verkürzungsgeschwindigkeit v_a in gewissem Sinn willkürlich gewählt ist, entsprechen die dargestellten V_{max}-Werte ganz sicher nicht den maximal erreichbaren aktiven Verkürzungsgeschwindigkeiten des Herzmuskels in einer quick-release-Kontraktion. Trotz allem werden relative Änderungen in V_{max}, die alleiniger Gegenstand dieser Untersuchungen sind, mit höchster Wahrscheinlichkeit richtig wiedergegeben.

d) Die quick-release-Kraft-Geschwindigkeitsrelationen im Verlauf der Relaxationsphase.

Mit den bereits in Abschn. 3.2.3 b angeklungenen Schwierigkeiten

hat man auch in der Messung von quick-release-Kontraktionen der Relaxationsfrühphase nach akuter Dehnung zu kämpfen. Ein Vergleich der Kennlinien in Früh- und Spätphase ist auch hier nur statthaft, wenn man sich in beiden Zeitabschnitten an das modifizierte Messprogramm hält. In Abb. 35 haben wir 18 Einzelbefunde, die an 8 verschiedenen Papillarmuskeln erhoben wurden, zusammengefasst. Dieser Auftragungsmodus korreliert $V_{max}^{(f)}$-Werte der Relaxationsfrühphase mit den zugehörigen isometrischen Mechanogrammamplituden $P^{(f)}$. Beide Werte sind auf die entsprechenden Grössen der Relaxationsphase normiert. Das Diagramm verdeutlicht, dass trotz ausgeprägten dehnungsinduzierten Amplitudenminderungen der isometrischen Mechanogramme in der Relaxationsfrühphase eine Reduktion der zugehörigen $V_{max}^{(f)}$-Werte unter die Schranke 0,9 $V_{max}^{(s)}$ in keinem der Experimente manifest war. Dabei sind Registrierungen miteinbezogen, die nahezu eine Verdoppelung der isometrischen Kontraktionsamplitude im Verlauf der Relaxationsphase sichtbar machten.

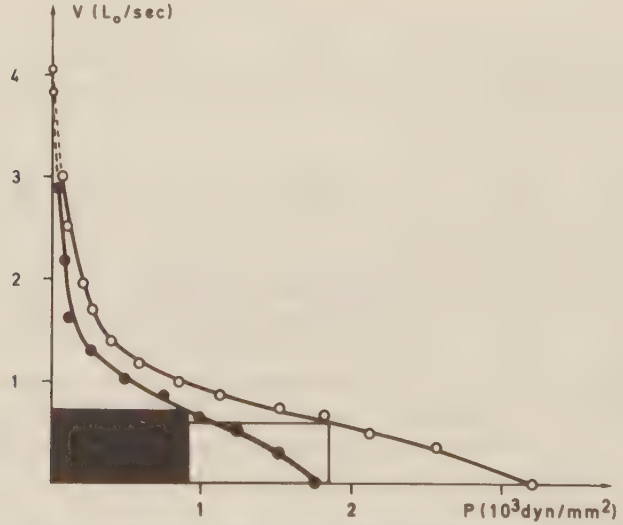


Abb. 36. Zwei quick-release-Kraft-Geschwindigkeitskennlinien, in der Früh- (●) und Spätphase (O) eines Relaxationsexperiments gemessen. Die Rechtecksflächen unter den Kennlinien drükken die Leistungskapazität aus.

Ein derartiges Beispiel haben wir in Abb. 36 aufgegriffen. Es sind darin zwei quick-release-Kennlinien der Relaxationsfrüh- und -spätphase abgebildet. Während sich die isometrische Kraftentwicklung P_o sowie die Leistungskapazität -ausgedrückt in den Rechtecksflächen- fast verdoppeln, ändert sich der V_{max}-Wert in Früh- und Spätphase nur ganz geringfügig ($V_{max}^{(f)}/V_{max}^{(s)} = 0,94$).

3.2.4. Die V_{max}-Bestimmung aufgrund von quick-releases aus isotonischen Kontraktionen.

Die Methode der V_{max}-Bestimmung aus Kontraktionen, die zunächst gegen beliebige Lasten isotonisch beginnen, um dann nach schneller Entlastung isotonisch gegen Nullast fortzufahren (s. Abb. 10 b), wird vor allem von BRUTSAERT (1971) praktiziert. Er steuert in seinen Experimenten die abrupte Entlastung entlang der Ruhedehnungskurve. Doch räumt er ein, dass der eigentliche Vorteil dieser aufwendigen Entlastungsprozedur wahrscheinlich allein in der damit verbundenen Dämpfung des Entlastungssprungs begründet ist. Ausserdem, dies ist seiner Arbeit zu entnehmen, ist das Ausmass der Dämpfung innerhalb gewisser Grenzen bedeutungslos. Initiiert man ein derartiges quick-release -im folgenden stets als i s o t o n i s c h e s quick-release angesprochen- in den ersten Millisekunden nach Kontraktionsbeginn, so durchläuft die Verkürzungsgeschwindigkeit der neuen Belastungsstufe ein sichtbares Maximum, das nach BRUTSAERT, sofern die Entlastung bis zum Wert Null geglückt ist, dem eigentlichen V_{max}-Wert des Herzmuskels entsprechen sollte.

Dieser spezielle Kontraktionstyp durfte in unserem Versuchsprogramm nicht fehlen. Da diese quick-release-Technik kleinere Entlastungssprünge erforderlich machte, konnten die dadurch induzierten geringeren Systemoszillationen durch eine weniger intensive Dämpfung verhütet werden. In diesen speziellen Experimenten arbeiteten wir daher stets mit einer Dämpfung $\tau < 3$ msec und starteten die releases 5 msec nach Kontraktionsbeginn. Im Rahmen der Messgenauigkeit können wir für die Nullast nur eine obere Schranke von 5 dyn angeben.

Untersucht man isotonische quick-releases im stationären Zustand eines sich gegen unterschiedliche Last isotonisch kontrahierenden Herzmuskels, so zeigt sich gleichfalls eine deutliche Abhängigkeit der V_{max}-Werte von der Ausgangsbelastung bzw. -länge. Die Werte korrespondieren recht gut mit den V_{max}-Werten, wie sie aus nachbelasteten Kontraktionen folgen.

Der Einsatzbereich dieser Methode in der Analyse von Nachdehnungserscheinungen muss sich leider auf Phänomene der Retardation (Abschn. 3.2.1 b) beschränken, da ja diese Technik an den isotonisch tätigen Muskel gebunden ist.

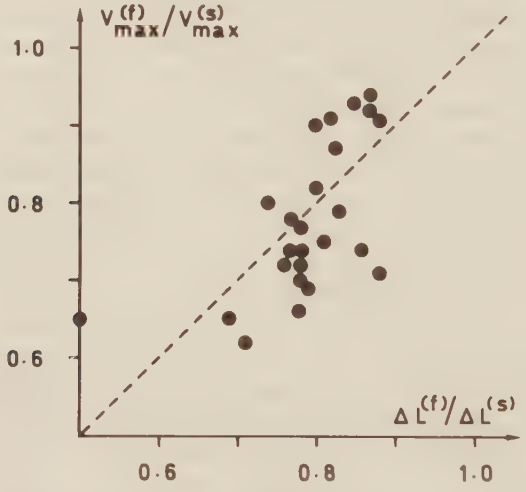


Abb. 37. Die Korrelation des $V^{(f)}_{max}$-Wertes der Retardationsfrühphase mit der entsprechenden Amplitude $\Delta L^{(f)}$ des isotonischen Mechanogramms. Beide Werte sind auf die Grössen der Retardationsspätphase normiert. Die V_{max}-Werte sind mit Hilfe isotonischer quick-releases gemessen.

Wie wir bereits in Abschn. 3.2.1 b ausführten, steigt die Kontraktionsamplitude des sich isotonisch verkürzenden Herzmuskels im Verlauf einer dehnungsinduzierten Retardationsphase deutlich an. Diese Steigerung ist jedoch in der Regel weniger ausgeprägt als der Amplitudenzuwachs des isometrischen Mechanogramms im Verlauf der korrespondierenden Relaxationsphase. Parallel zu

dem isotonischen Amplitudenanstieg registrierten wir eine Steigerung der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit von gleichem Ausmass.

Wie verhält sich nun dabei dieser V_{max}-Wert? Bestimmt man mit der isotonischen quick-release-Methode diese maximale Verkürzungsgeschwindigkeit gegen Nullast in der Retardationsfrüh- und spätphase (entsprechend $V_{max}^{(f)}$ und $V_{max}^{(s)}$) und korreliert den Quotient $V_{max}^{(f)}/V_{max}^{(s)}$ mit dem Quotient $\Delta L^{(f)}/\Delta L^{(s)}$ der zugehörigen isotonischen Mechanogrammamplituden, so bietet sich uns das Bild der Abb. 37. Die eingezeichnete 1. Winkelhalbierende deutet ein quantitativ und richtungsmässig gleichartiges Verhalten beider Quotienten an. Die Punkteschar, die aus 25 einzelnen Retardationsexperimenten an 6 verschiedenen Papillarmuskeln resultiert, lässt im Gegensatz zu Abb. 35 ohne Zweifel diese gerichtete Tendenz in etwa erkennen.

3.2.5. Die Kraft-Geschwindigkeitsrelationen unter variabler Ca^{++}-Konzentration.

Stützt man sich in der Beurteilung des kontraktilen Status eines Herzmuskels auf den sogenannten V_{max}-Wert, so bedarf es neben der Frage der Vordehnungsabhängigkeit vor allem der Klärung, inwieweit der V_{max}-Wert sich als empfindlicher Indikator bezüglich Kontraktilitätsänderungen erweist. Ein Eingriff in den elektromechanischen Kopplungsprozess als klassischer Fall einer Kontraktilitätsänderung, wie ihn z.B. eine Veränderung des Aktionspotentialverlaufs oder der intrazellulären Ca^{++}-Kinetik verkörpert, beeinflusst neben der isometrischen Kontraktionskraft bekanntlich auch den Verlauf der Kraft-Geschwindigkeitskurven. Die Streitfrage ist nur, wie verhält sich der Ordinatenschnittpunkt V_{max} unter einem derartigen Eingriff?

Unsere ersten diesbezüglichen Experimente (JACOB 1973a) galten dem Einfluss des stark negativ inotrop wirkenden Pharmakon Hexobarbital. In Abb. 38 sind drei isometrische Mechanogramme konstanter Vorbelastung mit den zugehörigen Aktionspotentialen -die Messelektrode verblieb während der gesamten Versuchsdauer

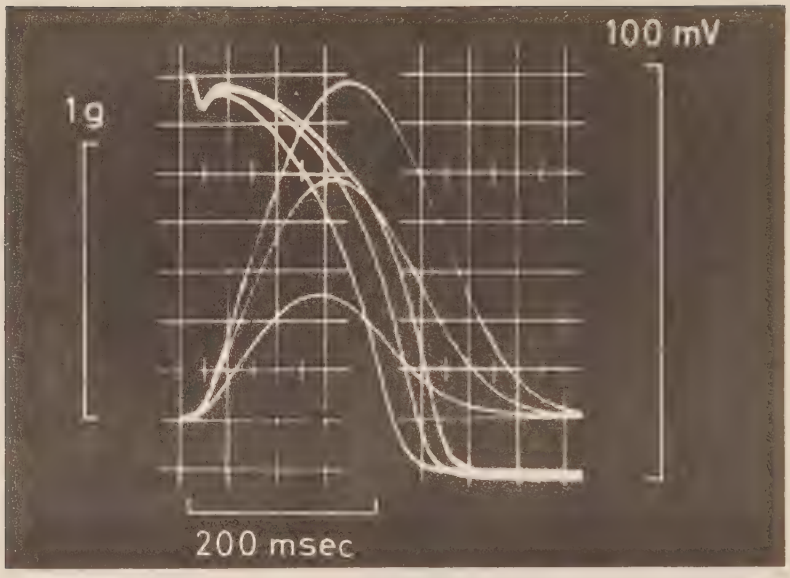


Abb. 38. Die Abnahme der isometrischen Kontraktionskraft sowie die Verkürzung des entsprechenden Aktionspotentials als Funktion der Einwirkungsdauer von 5 x 10^{-5} g/ml Hexobarbital.Das grösste Mechanogramm entspricht der Kontrollbedingung.

in derselben Zelle- für unterschiedliche Zeitpunkte der Einwirkungsdauer von 5 x 10^{-5} g/ml Hexobarbital übereinanderprojiziert. Die eklatante Kontraktionskraftabnahme sowie die ausgeprägte Verkürzung der Aktionspotentialdauer unter dem Einfluss dieser Intervention waren jedoch keineswegs von einer entsprechenden Reduktion des V_{max}-Wertes begleitet, wie die nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitskennlinien der Abb. 39 demonstrieren. Man erzielt sogar, wenn man Kurven gleichen P_o selektiert -durch entsprechende Erhöhung der Vorbelastung kann die unter dem Einfluss von Hexobarbital verminderte Amplitude restituiert werden- eine Überlappung von Kontroll- und Hexobarbitalkennlinien. De facto lässt sich für eine zufällig herausgegriffene Einzelkurve nicht entscheiden, ob sie der Kontroll- oder der Hexobarbitalkennlinienschar entnommen ist.

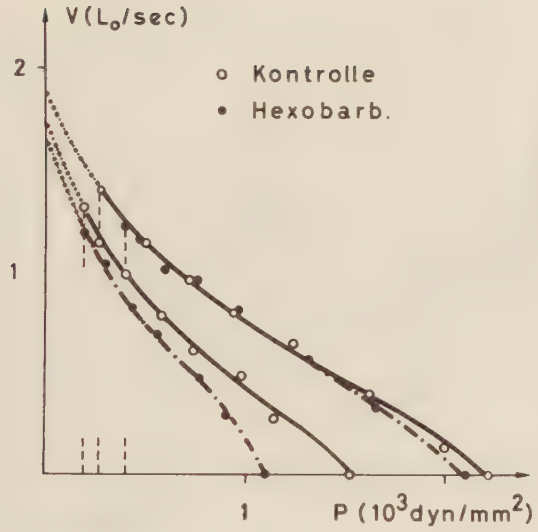


Abb. 39. Nachbelastete Kraft-Geschwindigkeitskennlinien unter Kontrollbedingung sowie nach Applikation von 5 x 10^{-5} g/ml Hexobarbital. Die angedeuteten gestrichelten Vertikalen markieren die jeweilige Vorbelastung.

Ein gezielterer Eingriff in die elektromechanische Kopplung glückt durch Variation der Ca^{++}-Konzentration in der Nährlösung. Vermehrtes Ca^{++}-Angebot wirkt sich positiv inotrop aus, d.h. die Maximakurven des Längen-Kraftdiagramms sind zu höheren Werten hin verschoben. Unter erniedrigter Ca^{++}-Konzentration misst man ein reziprokes Verhalten.

Die quick-release-Kraft-Geschwindigkeitskurven eines repräsentativen Einzelversuchs (Abb. 40) veranschaulichen, dass unter niedrigerer Ca^{++}-Konzentration (0,55 mM/l) der V_{max}-Wert weit weniger abnimmt, als aus der Reduktion von P_o zu erwarten wäre. Ganz analog gelingt es auch hier, die durch Senkung der Ca^{++}-Konzentration induzierte Verschiebung der Kennlinien durch eine entsprechende Entlastung des Herzmuskels unter Kontrollbedingung zu imitieren. Unter erhöhtem Ca^{++}-Angebot kehren sich die beschriebenen Einflüsse um.

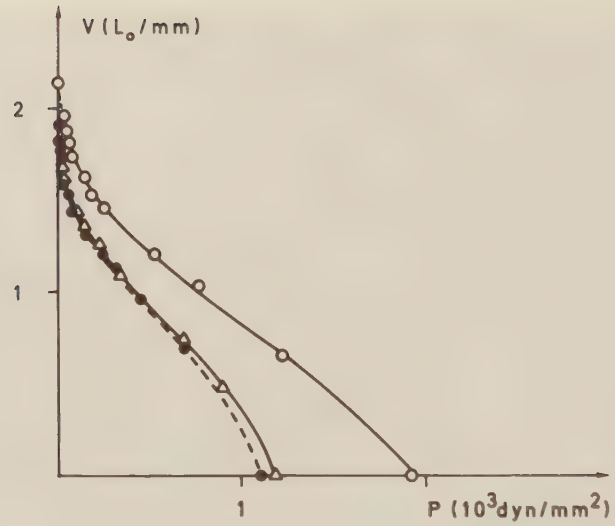


Abb. 40. Quick-release-Kraft-Geschwindigkeitskurven unter Kontrollbedingung (ausgezogen) sowie unter erniedrigtem Ca^{++}-Angebot von 0,55 mM/l (gestrichelt). Die Messungen (O) sowie (●) erfolgten unter derselben Vorbelastung, (Δ) entspricht einer gesenkten Vorbelastung.

Das unmittelbare Verhalten von V_{max} unter variabler Ca^{++}-Konzentration ist Gegenstand des Diagramms 41. Darin sind Messungen von V_{max} aufgrund von nachbelasteten sowie quick-release-Kontraktionen 7 verschiedener Papillarmuskeln zusammengefasst. Die zugrundegelegte Messprozedur verlief in allen Fällen identisch: die diversen Zuckungen wurden ausschliesslich im stationären Zustand dreier unterschiedlicher Konzentrationsstufen (0,55 - 2,2 - 4,4 mM/l) gemessen. Die Vorbelastung war für die jeweils korrespondierenden Fälle konstant. Wie ersichtlich ist, findet man für beide V_{max}-Typen eine Abhängigkeit von der Ca^{++}-Konzentration, die schwerlich von einer Vordehnungsabhängigkeit zu differenzieren ist.

Die Tatsache unterstreicht sehr eindrucksvoll die Abb. 42, der ein Kollektiv von gleichfalls 7 Papillarmuskeln zugrundeliegt. Was bereits in Abb. 40 zum Ausdruck kam, wirkt nämlich noch

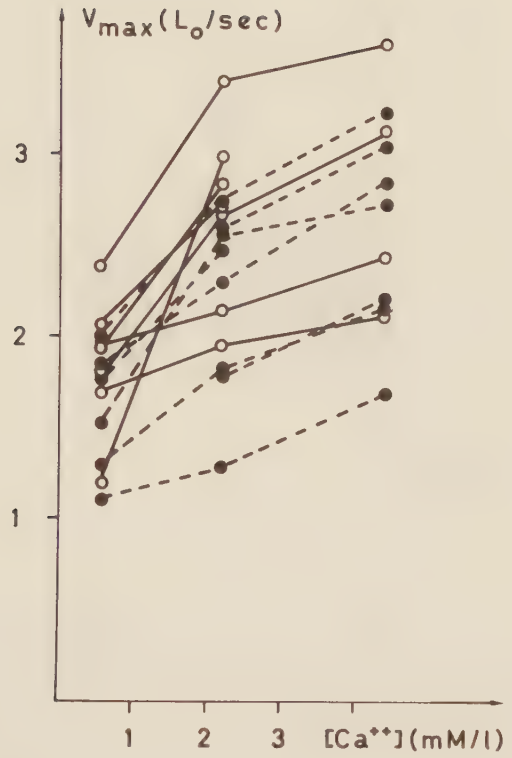


Abb. 41. Der V_{max}-Wert als Funktion der Ca^{++}-Konzentration in der Badlösung. Die gestrichelten Kurvenzüge resultieren aus nachbelasteten, die ausgezogenen Kurven aus quick-release-Kraft-Geschwindigkeitsrelationen.

Überzeugender, wenn man, wie in Abb. 42 geschehen, die V_{max}-Werte mit der entsprechenden isometrischen Kontraktionskraft korreliert. Die Ähnlichkeit in der Reaktion des V_{max}-Wertes auf eine Steigerung der Vordehnung (ausgezogene Kurvenzüge) und des Ca^{++}-Angebots (gestrichelte Kurvenabschnitte) ist derart frappierend, dass eine Trennung zwischen beiden Gruppen einfach unmöglich erscheinen muss.

Die V_{max}-Werte, die mit Hilfe von isotonischen quick-releases gemessen wurden, verhielten sich unter variabler Ca^{++}-Konzen-

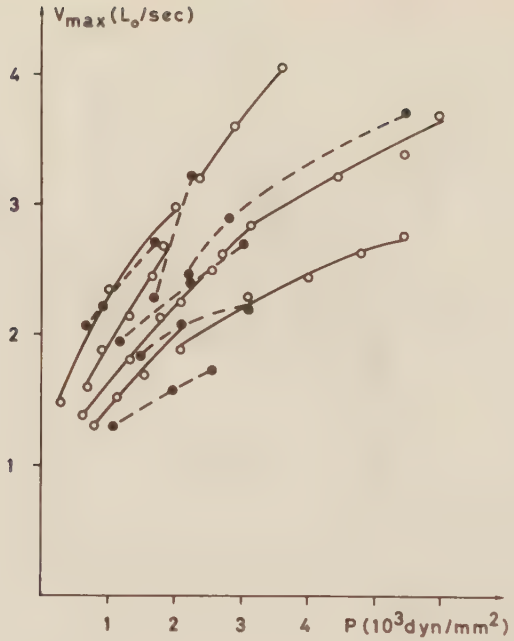


Abb. 42. Korrelation des V_{max}-Wertes, aus quick-release-Kraft-Geschwindigkeitsdiagrammen bestimmt, mit der entsprechenden isometrischen Kontraktionskraft. Die ausgezogenen Kurvenabschnitte wurden unter Variation der Vordehnung, die gestrichtelten unter Veränderung des Ca^{++}-Angebots (0,55 - 2,2 - 4,4 mM/l) gemessen.

tration ganz entsprechend. Die in Abb. 43 als Funktion der Ca^{++}-Konzentration wiedergegebenen V_{max}-Werte könnten ebenso gut unter einer Variation der Vordehnung gewonnen sein.

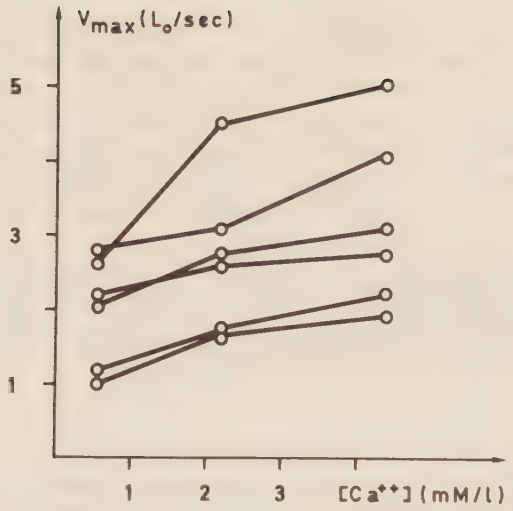


Abb. 43. Die V_{max}-Werte aufgrund isotonischer quick-releases als Funktion der extrazellulären Ca^{++}-Konzentration.

3.3. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.

1. Die Anstiegsphase eines isometrischen Mechanogramms kann erstaunlich gut durch die Funktion:

$$p_a(t) = \kappa\, t^{\alpha} e^{-\beta t}$$

seine Erschlaffungsphase durch den Ausdruck:

$$p_e(t) = p_G\, e^{-\gamma (t - t_G)^{\lambda}}$$

angenähert werden.

Während die Parameter λ (1,6-2,3) und γ (20 - 30 sec^{λ}) sich als nahezu vordehnungsunabhängig erweisen, nehmen die Parameter α (1,3 - 2,5) und β (3,0 - 10,0 sec^{-1}) in der Regel mit gesteigerter Vordehnung ab. Im Verlauf der Relaxationsphase nach akuter Dehnung steigen die Parameter γ und λ leicht an. In der Regel verhalten sich die Parameter α und β umgekehrt.

2. Der Herzmuskel beantwortet eine sprunghafte Längensteigerung mit einer ausgeprägten relativen Amplitudenminderung des isometrischen bzw. isotonischen Mechanogramms in der Initialphase der ausgelösten Relaxations- bzw. Retardationsphase. Diese Amplitudenminderung, die erst nach 3 - 5 sec voll ausgebildet ist, restituiert sich im weiteren Verlauf der Relaxations- bzw. Retardationsphase. Sie ist umso augenscheinlicher, je höher der auslösende Dehnungssprung ist. Dagegen nimmt sie mit sinkender Dehnungsgeschwindigkeit ab. Die Minderung kann weiterhin durch ein Senken der Temperatur sowie der Stimulationsfrequenz verstärkt werden. Pharmaka mit positiv inotroper Wirkung bewirken eine Abschwächung der Nachdehnungseffekte.

Die Aktionspotentiale lassen in der Initialphase der Relaxation die Tendenz einer Plateaudauerverkürzung sowie eine leichte Depolarisation erkennen. Beide Veränderungen werden im Verlauf der weiteren Relaxationsphase teilweise restituiert.

3. Passiv verhält sich das Myokard in der Nachdehnungsphase wie ein hochpolymerer Werkstoff.

4. Im Längen-Kraftdiagramm ist eine klare Trennung zwischen den einzelnen Maximakurven manifest. Verschiebungen, wie sie vor allem durch Pharmaka hervorzurufen sind, bedingen eine überproportionale Änderung der myokardialen Arbeitskapazität.

5. Die initialen Nachdehnungserscheinungen drücken sich im Längen-Kraftdiagramm in einer Reduktion der Abstände zwischen Maximakurven und der Ruhedehnungskurve aus und damit gleichfalls in einer deutlichen Abnahme der Arbeitskapazität.

6. Rechtwinklige Hyperbeln erweisen sich als unbefriedigende Approximation für nachbelastete Kraft-Geschwindigkeitskennlinien. Eine Annäherung durch Polynome 5. Grades ist gerechtfertigt. Ihre V_{max}-Werte bezeugen, auch im Bereich physiologischer Muskelvordehnungen, eine eindeutige Vordehnungsabhängigkeit.

7. Die V_{max}-Werte zeigen sich nur geringfügig abhängig vom Zeit-

verlauf der Relaxationsphasen. In Einzelfällen finden sich sogar identische Werte in der Relaxationsfrüh- und -spätphase.

8. Passive Kraft-Geschwindigkeitsrelationen, die ausschliesslich auf der passiven Komponente der Gesamtverkürzungsgeschwindigkeit während einer quick-release-Phase basieren, können aus theoretischer Sicht die hyperbolische Gleichung:

$$(P + a) (V + b) = c$$

erfüllen. Die Theorie gedämpfter quick-releases lässt vermuten, dass ihr Ordinatenschnittpunkt V_{pmax} Werte in der Grössenordnung der aktiven Komponente der Gesamtverkürzungsgeschwindigkeit annehmen kann.

9. Kraft-Geschwindigkeitskurven, die mit Daten der frühen Releasephase gedämpfter quick-release-Kontraktionen konstruiert werden, bestätigen qualitativ unsere theoretischen Überlegungen. Sie besitzen im Gegensatz zu Kurven der Releasespätphasen einen hyperbolischen Charakter. Ihr Ordinatenschnittpunkt V_{max} ist näherungsweise umgekehrt proportional zur Zeitkonstanten der Releasedämpfung.

10. V_{max}-Werte von quick-release-Kraft-Geschwindigkeitskennlinien zeigen gleichfalls eine deutliche Vordehnungsabhängigkeit.

11. Die V_{max}-Werte aufgrund von quick-release-Untersuchungen in der Relaxationsfrühphase sind gleichfalls gegenüber den Werten des stationären Zustands nur geringfügig oder vernachlässigbar vermindert. Hingegen weist die Leistungskapazität der Relaxationsfrühphase eine quantitativ ähnliche Reduktion wie die isometrische Kontraktionsamplitude auf.

12. V_{max}-Werte, die in quick-releases während einer isotonischen Kontraktion erzielt werden, sind ebenfalls vorbelastungsabhängig. Dagegen verhalten sie sich in quantitativer Hinsicht ganz ähnlich wie die Amplituden der isotonischen Mechanogramme im Verlauf einer dehnungsinduzierten Retardationsphase.

13. Die V_{max}-Werte, die aus den drei hier praktizierten Messtechniken resultieren, sind eine Funktion des extrazellulären Ca^{++}-Angebots. Die Änderungen lassen sich jedoch im Einzelversuch nicht gegen vordehnungsabhängige abgrenzen.

Ein ganz analoges Verhalten wie bei Ca^{++}-Verminderung stellt sich nach Applikation von Hexobarbital ein.

TEIL 4: DISKUSSION

4.1. Methodenkritik.

4.1.1. Das Versuchsobjekt in vitro:

Obgleich sehr viele Phänomene an Herzmuskeln der unterschiedlichsten Warmblüterspezies in analoger Weise in Erscheinung treten, sind viele Fälle bekannt, wie z.B. die unterschiedliche Reaktion der Herzmuskeln von Katze und Ratte in der Anpassung an eine variable Stimulationsfrequenz (KOCH-WESER 1963) oder das Fehlen einer parasympathischen Innervation des Meerschweinchenmyokards im Gegensatz zu vielen anderen Warmblüterspezies (JACOB 1971 a), die vor einer allzu grosszügigen Verallgemeinerung der für eine Tierart geltenden Gesetzmässigkeiten warnen sollten. Diese Mahnung möchten wir bewusst an den Anfang unseres Diskussionsteils stellen.

In der Wahl der Versuchstierart spielten zwei wesentliche Gründe mit:

Zum einen arbeitet die Mehrzahl der "Herzmuskelmechaniker" mit Katzenpapillarmuskeln, weshalb wir sinnvollerweise im Hinblick auf eine breite Vergleichsbasis für unsere Ergebnisse ebenfalls auf Papillarmuskeln derselben Tierart zurückgriffen.

Zum andern ist die Wahrscheinlichkeit, Papillarmuskeln optimaler Dimensionierung anzutreffen, speziell im rechten Herzventrikel der Katze sehr hoch.

In der Selektion geeigneter Papillarmuskeln legten wir äusserst strenge Masstäbe an. Das primäre Auswahlkriterium betraf den Präparatdurchmesser. Da der O_2-Verbrauch der Myokardzellen in vitro per diffusionem aus der umströmenden Superfusionsflüssigkeit gedeckt wird, kann nach CRANEFIELD (1960) nur in Muskeln mit einem Durchmesser < 0,64 mm, nach KOCH-WESER (1963) in maximal 1,1 mm starken Präparaten eine normoxische Funktion der Myokardzellen bishin zum Kerngebiet gewährleistet werden. Die Werte beziehen sich auf die Körpertemperatur und eine Frequenz von 1/3 Hz. Da wir, wie dem Histogramm der Abb. 1 b zu entnehmen

ist, in der überwiegenden Mehrzahl nur Muskeln mit einem Durchmesser < 0,8 mm auswählten und ausserdem die Badtemperatur auf 30°C einstellten, glauben wir, der Forderung nach einer ausreichenden O_2-Versorgung gerecht geworden zu sein.

Gemessen an dem von BRUTSAERT (1971) empfohlenen, ziemlich willkürlichen Masstab, dass geeignete Papillarmuskeln im Optimum ihrer Kraftentwicklung zumindest eine fünfmal höhere isometrische Kontraktionskraft als ihre entsprechende Vorbelastung entwickeln sollten, war unsere Muskelauswahl ausnahmslos richtig getroffen.

Weiterhin beschränkten wir uns ausschliesslich auf zylinderförmige Herzmuskeln, da nach der plausiblen Aussage von FISHER (1967) speziell diese Muskelform im Gegensatz zu der kegelförmigen mit hoher Wahrscheinlichkeit einen parallelen axialen Faserverlauf garantiert.

Obgleich unsere Messapparatur selbst minimale Muskelverkürzungen registrierte, und auf kürzere Präparate infolge der geringeren Verkürzungsgeschwindigkeiten bzw. -beschleunigungen kleinere Reibungs- bzw. Trägheitskräfte des bewegten Messystems zurückwirken, waren wir trotz alledem an möglichst langen Papillarmuskeln interessiert. Der Grund hierfür liegt in der zweifellos schlüssigen Annahme, dass sich an längeren Präparaten eine unvermeidliche Traumatisierung bzw. Nekrotisierung der Muskelenden als Folge der Dissektion und Befestigungsprozedur weniger nachteilig auswirken werden.

Grundsätzlich sei zu der Wahl der Superfusionslösung bemerkt, dass nicht unbedingt die Nährlösung, welche die stärkste Kontraktion auslöst, dem physiologischen Zustand am nächsten kommt. Die von uns benutzte Tyrode-Lösung entsprach in ihrer Ionenzusammensetzung und ihrem p_H-Wert in etwa den physiologischen Plasmawerten, die Zuckerzusätze waren neben der O_2-Beladung in der Energiebereitstellung der Zellen essentiell. Eine Korrektur des kolloidosmotischen Drucks ist sehr wahrscheinlich nur in Perfusionslösungen für Ganzherzversuche angezeigt.

4.1.2. Die Einzelzuckungen.

Dank der Muskelstimulation im nahezu homogenen elektrischen Feld darf mit einer Simultanerregung sämtlicher Myokardzellen gerechnet werden. Dennoch werden vermutlich nicht alle kontraktilen Proteine mit gleicher Intensität zum äusseren Kontraktionsgeschehen beitragen. Die beobachtbare ungleichmässige Querkontraktion der ruhenden Muskeln unter höherer Vordehnung, die als eine Art von Einschnürung der Muskelmitte sichtbar wurde, spricht gegen eine homogene intramuskuläre Spannungsverteilung. Diese bedingt ihrerseits eine inhomogene Vordehnungsverteilung der Einzelsarkomere. Verstärkt wird dieser Effekt mit Sicherheit durch eine gewisse Verschiebung einzelner Sarkomere bzw. Sarkomerengruppen innerhalb des Muskelverbands. Man sieht sich daher mit der Tatsache konfrontiert, dass sowohl die äussere Kontraktionskraft als auch die Verkürzungsgeschwindigkeit des Muskels sehr wahrscheinlich als Summe statistisch verteilter Kontraktionsprozesse unterschiedlicher Intensität in Erscheinung treten. Konsequenterweise darf man auch nur bedingt aus den äusseren Muskellängenänderungen auf proportionale Änderungen der Sarkomerenlängen schliessen.

Eine intramuskuläre inhomogene Spannungsverteilung, wie sie bereits für den ruhenden Muskel manifest ist, muss in verstärktem Masse für den sich kontrahierenden Muskel postuliert werden. Diese Annahme sowie die Tatsache, dass der isotonisch tätige Muskel einer ausgeprägten Querdilatation unterworfen ist, lassen den Begriff "isotonisch", wie er landläufig angewandt wird, höchst fragwürdig erscheinen. Ganz besonders zweifelhaft wird er vor allem, wenn man eine Umrechnung der äusseren Muskelparameter auf korrespondierende Grössen der kontraktilen Strukturen anstrebt.

Wir wollen daher in aller Kürze, die z. Zt. populärsten Transformationsmodelle vorstellen: Allgemein ist heute die Vorstellung akzeptiert, dass parallel zu den kontraktilen Filamenten elastische Strukturen verlaufen, die zumindest einen Grossteil der Muskelvorbelastung tragen. Funktionell versucht man diese morphologische Gegebenheit in sogenannten 3-Elemente-Analog-

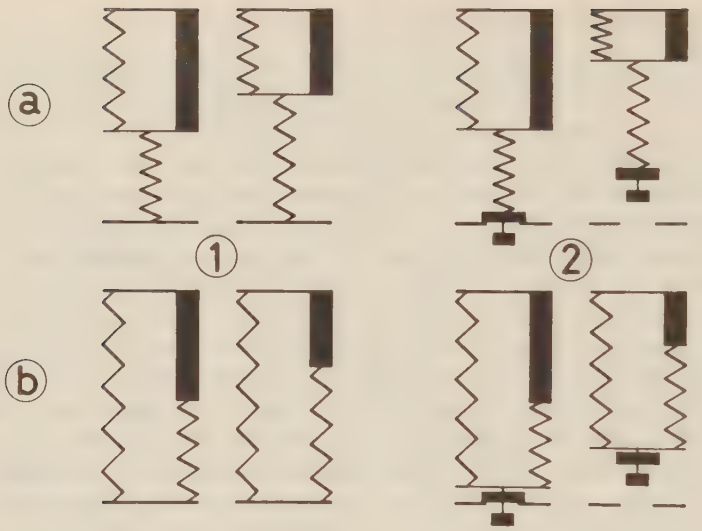


Abb. 44. Die 3-Elemente-Muskelmodelle.
a) Das sogenannte VOIGT-Modell.
b) Das sogenannte MAXWELL-Modell, das auf HILL (1950) zurückgeht.
(Beide Bezeichnungen sind sehr unglücklich gewählt, da die Namen bereits seit langem in der Physik hochpolymerer Strukturen für passive Simulationsmodelle vergeben sind.)
Die Spalten (1) verdeutlichen in schematischer Weise eine isometrische Kontraktion, die Spalten (2) eine Unterstützungszuckung. Dabei verkörpern die schwarzen Balken das sogenannte kontraktile Element, die Federn die Serien- bzw. Parallelelastizität.

Modellen zu erfassen. Dabei haben sich die zwei Modelltypen der Abb. 44 eingebürgert, die jedoch ineinander transformierbar sind (FUNG 1971). Die schwarzen Balken repräsentieren darin das kontraktile Element, das, losgelöst von jeglicher Eigenviskoelastizität, im aktiven Kontraktionsgeschehen den eigentlichen kontraktilen Antriebsmotor verkörpert, hingegen im Ruhezustand frei extensibel ist. Die beiden Federn werden üblicherweise, entsprechend ihrer Position in bezug auf das kontraktile Element, als Serien- bzw. Parallelelastizität angesprochen.

Im Rahmen beider Modelle muss mit einer Verminderung der Paral-

lelelastizitätsvorspannung während einer aktiven Muskelverkürzung gerechnet werden, die ihrerseits aus einer aktiven Verkürzung des kontraktilen Elements resultiert. Demzufolge wird die Last, die das parallelelastische Element zu Beginn einer Kontraktion trägt, während einer "isotonischen" Zuckung sukzessive auf das kontraktile Element transferiert. Das bedeutet, eine streng isotonische Tätigkeit des Gesamtmuskels wird von den kontraktilen Strukturen als auxotonisch (= veränderliche Last während einer aktiven Verkürzung) empfunden. Der innere Lasttransfer ist umso ausgeprägter, je höher die Vorbelastung ist.

Trotz der allgemeinen Beliebtheit, der sich diese Muskelmodelle erfreuen, sind sie unserer Ansicht nach von zweifelhaftem Nutzen in der Transformation äusserer Kontraktionsparameter auf Grössen der kontraktilen Einzelstrukturen. Es kann uns nämlich nichts darangelegen sein, die tatsächlichen messbaren Muskelparameter in höchst fragwürdige Parameter eines fiktiven kontraktilen Elements zu transformieren, das jeglicher morphologischer Grundlage entbehrt. Die zunächst anvisierte Identität von kontraktilem Element und kontraktilem Filamentverband entpuppt sich nämlich mehr und mehr als unrealistisch:

Eine funktionelle Differenzierung zwischen kontraktilem und serienelastischem Element ist den Befunden von POLLACK (1972) und NOBLE (1972) zufolge höchst fragwürdig geworden. Ihre Ergebnisse korrespondieren recht gut mit der immer häufiger geäusserten Annahme, dass die Brücken der Aktomyosinfilamente Elastizitäten aufweisen (z.B. HUXLEY 1971), die in ihrer summarischen Wirkung im weitesten Sinne noch als Serienelastizität anzusprechen sind, die aber in stärkstem Masse vom Aktivitätsgrad des Muskels abhängen. Ausserdem neigt man heute zu der Auffassung, dass selbst im ruhenden Muskel nicht sämtliche Brückenverbindungen zwischen den Filamenten gelöst sind (z.B. JULIAN 1973), was einerseits einer klaren funktionellen Trennung von kontraktilem und parallelelastischem Element widerspricht, andererseits die Hypothese einer freien Verschiebbarkeit des kontraktilen Elements im Ruhezustand in Frage stellt.

Momentan existiert leider kein allgemeingültiges Muskel-, ge-

schweige denn Herzmuskelmodell, das auf diesen filamentären Einzelprozessen direkt aufbauen würde, obgleich man für den Skeletmuskel erste ermutigende Modellvorstellungen den Autoren HILL (1968), HUXLEY (1971), JULIAN (1973), PODOLSKY (1973) sowie SCHREINER (1973) verdankt. Einen entsprechenden Versuch für den Herzmuskel unternahm bislang nur WONG (1971, 1972), der das HUXLEYsche Muskelmodell den myokardialen Gegebenheiten anpasste.

Wir folgten daher in unserem Versuchsprogramm nicht dem allgemeinen "Umrechnungstrend", sondern beschränkten uns auf die alleinige Präsentation unserer Messungen am Gesamtherzmuskel. Trotz allem wollen wir im weiteren Verlauf der Diskussion unsere Befunde stets auch im Hinblick auf das kontraktile Elementargeschehen interpretieren, ohne uns hierfür jedoch allzu starr an ein bestimmtes Modell zu binden.

Weiterhin halten wir am Begriff "isotonisch" fest, obgleich in unseren isotonischen Untersuchungen, der allgemeinen Gepflogenheit folgend, grundsätzlich nur die äussere Belastung konstant gehalten wurde.

Dem Einwand, dass die Messwertpaare der nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitsrelationen unterschiedlicher Intensität des aktiven Zustands eines Herzmuskels entsprechen (SONNENBLICK 1965, BRADY 1968, EDMAN 1968), begegnet die von JEWELL (1958) für den Skeletmuskel eingeführte quick-release-Technik.

Der Begriff "active state", der schon in der frühen Arbeit von GASSER (1924) anklang, wurde von HILL (1938), wie folgt, präzisiert:

"Der Intensitätsverlauf des aktiven Zustands eines Muskels entspricht seiner Kraftentwicklung bei konstanter kontraktiler Elementenlänge".

Während man für den Skeletmuskel dank seiner Tetanisierbarkeit einen konstanten aktiven Zustand erzielt, besteht für den Herzmuskel diese Möglichkeit nur unter unphysiologischen Bedingungen (FORMAN 1972). Daher sieht man sich üblicherweise in den Untersuchungen am Herzmuskel einer zeitlich veränderlichen Intensität seines aktiven Zustands gegenüber. Aus der Tatsache,

dass die Intensität des aktiven Zustands möglicherweise neben der isometrischen Kraftentwicklung auch die Verkürzungsfähigkeit des Muskels widerspiegelt -dieser Auffassung widerspricht BRUTSAERT (1971) seit neuestem- leiten sich folgende Konsequenzen für die Konstruktion von Kraft-Geschwindigkeitskennlinien ab:

Da die isotonische Phase einer Unterstützungszuckung, je nach Höhe der Nachbelastung, zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des Kontraktionszyklus einsetzt, und die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit danach verhältnismässig frühzeitig erreicht wird, basieren die nachbelasteten Kraft-Geschwindigkeitsrelationen auf Geschwindigkeitswerten, die sehr unterschiedlichen Intensitäten des aktiven Zustands zuzuordnen sind. Diesem Nachteil versucht man, wie bereits erwähnt, mit der quick-release-Technik zu begegnen: Man startet und wertet quick-releases stets im selben Zeitpunkt eines isometrischen Kontraktionszyklus und damit letztlich für eine konstante Intensität des aktiven Zustands aus. Dabei ist man natürlich bestrebt, die releases im Augenblick höchster Intensität des aktiven Zustands zu initiieren. Den Befunden von SONNENBLICK (1965), BRADY (1965) -er ermittelt den Intensitätsverlauf aus sogenannten quick-stretch-Experimenten- sowie von EDMAN (1968) zufolge wird das Maximum etwas früher (0,8 - 0,9 T_G) als der isometrische Gipfelpunkt erreicht. Wir fanden gleichfalls, dass quick-release-Kraft-Geschwindigkeitskurven, die in Zeiten <0,75 T_G bestimmt wurden, regelmässig zu kleineren Geschwindigkeiten hin verschoben waren. Demzufolge starteten wir unsere releases durchweg zur Zeit t = 0,75 T_G und werteten sie im Zeitabschnitt 0,8 - 0,9 T_G aus. HENDERSON (1973) definiert darüber hinaus einen sogenannten aktiven Zustand der Verkürzungsgeschwindigkeit, den er streng vom aktiven Zustand der Kraftentwicklung, wie er in quick-stretch- (BRADY 1965) oder quick-release-Experimenten (EDMAN 1968) zugänglich ist, unterscheidet. Die experimentelle Basis bilden quick-releases (von uns als "isotonisch" angesprochen), die in der Frühphase einer isotonischen Kontraktion initiiert werden (BRUTSAERT 1971). Den Autoren zufolge erreicht der aktive Zustand der Geschwindigkeit sehr schnell nach Einsetzen einer Einzelkontraktion seine maximale Intensität, was sich in einem frühen Maximum in V_{max} widerspiegelt. Wir bedienten uns ebenfalls dieses Verfahrens, um Ver-

änderungen im myokardialen Konstraktionsgeschehen auch unter diesem Aspekt zu beleuchten.

Auf den ersten Blick erscheint die quick-release-Technik die Methode der Wahl in der Ermittlung des V_{max}-Wertes zu sein. Jedoch werden auch gegen dieses Verfahren in zunehmendem Masse Bedenken erhoben:

Die Befunde von POLLACK (1972) und NOBLE (1972) stellen die Prämisse einer Längenkonstanz des kontraktilen Elements während eines quick-release-Vorganges in Frage. Beide postulieren, dass eine schnelle Entdehnung auf Kosten einer inneren Filamentverschiebung gehen muss. Man bezahlt demnach in quick-release-Messungen eine Konstanz des aktiven Zustands mit einer unerwünschten Inkonstanz der kontraktilen Elementenlänge. Abgesehen davon, resultiert bereits aus dem späten Auswertungszeitpunkt innerhalb der gedämpften release-Phase, zu dem die passive Geschwindigkeitskomponente zwingt, eine unterschiedliche Muskel- bzw. Sarkomerenlänge. Denn die nicht zu vernachlässigende aktive Geschwindigkeitskomponente, die sich vom Start des release an mit einer in Abhängigkeit der Belastung unterschiedlicher Intensität der passiven superponiert, verursacht in dem Zeitraum bis zur Auswertung eine unerwünschte Sarkomerenlängenverkürzung. Postuliert man, dass der "wahre" V_{max}-Wert mit zunehmender Sarkomerenlänge anwächst, so müssten die aus quick-release-Experimenten resultierenden V_{max}-Werte folglich zu kleineren Werten hin verschoben sein. Diese Verfälschung müsste mit steigender Vorbelastung deutlicher werden.

Ein besonders schwerwiegender Einwand gegen die quick-release-Technik bezieht sich auf mögliche Veränderungen des aktiven Zustands als direkte Folge von Änderungen im Kontraktionsablauf. Für den Skeletmuskel wie für den Herzmuskel scheint eine aktive Muskelverkürzung bzw. passive Dehnung den Intensitätsverlauf des aktiven Zustands zu verkürzen (BRADY 1965, JEWELL 1958, 1960, BOZLER 1972). BRADY spricht in diesem Zusammenhang von einer Entkopplung des kontraktilen Elements durch quick-stretches. Umgekehrt muss eine Verlängerung des aktiven Zustands unter isometrischer Kraftentiwcklung (BLINKS 1970) postuliert werden.

Diese Einflüsse sind nicht über eine spontane Veränderung der kontraktilen Elementenlänge erklärbar. Vielmehr ist in diesen Prozessen eine direkte Beeinflussung der Brückenbildungsrate an den Filamenten oder der Ca^{++}-Kinetik zu diskutieren.

Die unmittelbare Rückwirkung eines veränderten Kontraktionsablaufs auf den Intensitätszeitverlauf des aktiven Zustands lastet in gleichem Masse sowohl den Unterstützungszuckungen als auch den quick-release-Kontraktionen an. Da ihr Ausmass nicht quantitativ fassbar ist, lässt sich eine diesbezügliche, nachträgliche Korrektur der Messergebnisse nicht realisieren.

Mögliche Einflüsse einer Muskeldeceleration (EDMAN 1972), wie sie während der Systemoszillationen nach ungedämpftem release am Muskel angreift, schalteten wir durch die Dämpfung der Belastungsreduktion aus.

Den treppenförmigen Aktivitätsänderungen nach Umschaltung auf eine andere Kontraktionsform, die möglicherweise durch primäre Veränderungen des Aktionspotentialverlaufs bedingt sein können (KAUFMANN 1971), trugen wir in unseren Messungen dadurch Rechnung, dass wir ausschliesslich die unmittelbar erste Einzelzuckung nach Umschaltung auf eine unterschiedliche Kontraktionsform auswerteten. Die einzige Ausnahme bildete die Messung von Kraft-Geschwindigkeitsrelationen in der Relaxationsfrüh- und -spätphase nach akuter Dehnung. Gezwungenermassen waren wir an die Messung einer ganzen Kontraktionssequenz gebunden. Ein Vergleich der Messergebnisse von Früh- und Spätphase erschien uns trotzdem statthaft, da beide Messfolgen in ganz analoger Weise abliefen.

4.1.3. Die Kraft-Geschwindigkeitsdiagramme.

Ziel und Zweck des Kraft-Geschwindigkeitskonzepts liegen in der Bestimmung des V_{max}-Wertes. Imponderabilien, die der Einzelzukkung und damit dem einzelnen Wertpaar der Kraft-Geschwindigkeitskurven anlasten, haben wir bereits ausführlich im vorausgegangenen Abschnitt diskutiert. Zusätzliche Schwierigkeiten tauchen jedoch in der mathematischen Bestimmung des V_{max}-Wertes aus den einzelnen Punktefolgen auf:

Wie bereits besprochen, erweist sich die Extrapolation zum Wert V_{max} als recht problematisch. Messfehler, mit denen die Wertepaare zwangsläufig behaftet sind -so z.B. reine Ablesefehler von: $P = \pm 3$ dyn, $L = \pm 5$ µ, $v = \pm 0{,}1\ L_o$/sec- , wirken sich am schwerwiegendsten für kleinere Lasten aus, d.h. im steilen, für die V_{max}-Bestimmung letztlich entscheidenden Abschnitt der Kraft-Geschwindigkeitskurven. Diesen Nachteil versuchten wir durch die Gewinnung einer möglichst dichten Punktefolge in diesem Kurvenbereich wettzumachen. Eine exakte Fehlerrechnung scheidet leider aufgrund der quantitativ nicht fassbaren systematischen Fehler, die im biologischen Verhalten des Messobjekts begründet sind, aus.

Die Extrapolation der Kennlinien führten wir mit Hilfe von Approximationspolynome aus. Polynome 5. Grades erwiesen sich dafür als bestens geeignet.

4.2. Der Zeitverlauf des isometrischen Mechanogramms.

Während verschiedene Autoren den Zeitverlauf der isometrischen Einzelzuckung des Skeletmuskels durch Approximationsfunktionen anzunähern versuchten, fehlen entsprechende Versuche für den Herzmuskel bislang in der Literatur. HARTREE (1921), GILSON (1944), sowie ADOLPH (1959) glaubten den kompletten Zeitverlauf einer isometrischen Skeletmuskelkontraktion in einem einzigen analytischen Ausdruck erfassen zu können. Dagegen betonte ROSENBLUETH (1959), dass eine einzige Approximationsfunktion mit der von ihnen nachgewiesenen Unstetigkeitsstelle im 2. Differentialquotienten des Mechanogramms d^2p/dt^2 inkompatibel sei. Er unterscheidet zwischen einer Anstiegs- und Erschlaffungsphase und ordnet jeder getrennt eine andere Funktion zu, die beide der allgemeinen Gleichung:

$$P = a\ t\ e^{-t/k} \qquad (4.1)$$

gehorchen.

In Übereinstimmung mit seinen Überlegungen sehen auch wir uns gezwungen, für den Herzmuskel die Anstiegs- und Erschlaffungsphase des isometrischen Mechanogramms durch zwei getrennte ana-

lytische Ausdrücke zu beschreiben. Die beiden hierfür geeigneten Formeln (3.1) und 3.14) entstammen jedoch nicht mehr derselben Funktionsklasse.

Wie wir bereits in Abschn. 4.1.2 ausführten, ist die entwickelte Gesamtkraft als Summe der Teilkräfte sämtlicher Fasern eines Querschnitts zu interpretieren, die aufgrund von Differenzen in ihrem chemischen Milieu sowie verschiedenartiger Lagebeziehung bzw. Vordehnung mit ungleicher Dauer und Intensität zu dieser Summation beitragen. Dieser Tatsache zufolge erscheint die Vermutung gar nicht abwegig, dass in einer "idealen" Kontraktion die beiden empirischen Parameter α und λ möglicherweise den ganzzahligen Wert 2 annehmen könnten, wodurch die Approximationsfunktionen:

$$p_a = \kappa t^2 e^{-\beta t} \tag{4.2}$$

$$p_e = P_0 e^{-\gamma t^2} \tag{4.3}$$

dem Charakter von Funktionen, wie sie häufig in der Physik anzutreffen sind, näherkommen würden. Diese spezielle Form stellte sich oftmals in unseren Formanalysen näherungsweise ein. Will man, rein spekulativ, die Funktionen (4.2) und (4.3) auf Grund physikochemischer Elementarprozesse gedeutet wissen, so bietet sich zumindest für die Funktion der Erschlaffungsphase eine Interpretationsmöglichkeit an:
Entsprechend analoger Funktionen der Physik wäre sie als Lösung einer Differentialgleichung denkbar, welche die Dissipation eines angeregten Zustands höherer Wahrscheinlichkeit (bezogen z.B. auf das Verteilungsmuster der Brückenbildung oder der freien intrazellulären Ca^{++}-Ionen) beschreiben würde.

Der Tatbestand, dass die Parameter α und β der Anstiegsphase in der Regel vordehnungsabhängig sind, hat Konsequenzen für die Bewertung der myokardialen "Kontraktilität" anhand des isometrischen Mechanogramms bzw. isovolumetrischen Druckverlaufs, wie sie von vielen Autoren empfohlen und praktiziert wird. Besonderer Wertschätzung erfreuen sich die von SIEGEL (1964), VERAGUT

(1965) sowie MASON (1971) vorgeschlagenen Kontraktilitätsindizes. Diese Indizes, wie z.B. der Quotient aus maximaler Kraftanstiegs- bzw. Druckanstiegsgeschwindigkeit durch die Kraft bzw. den Druck im Wendepunkt des Mechanogramms oder derselbe Zähler dividiert durch das Integral des Mechanogramms über der Zeit bis zum Wendepunkt, sollten nach Aussagen der Urheber unabhängig vom Grad der Herzmuskelvordehnung sein. Diese Behauptung, die natürlich als Grundvoraussetzung in jeglicher Kontraktilitätsbewertung gelten muss, kann strenggenommen nur dann erfüllt sein, wenn sich die Anstiegsphase der isometrischen Mechanogramme unter variabler Vordehnung ausschliesslich in einer multiplikativen Konstanten unterscheiden, das heisst explizit:

$$p_a(t,L) = K(L)f(t) \qquad (4.4)$$

Da wir den Produktansatz (4.4) nie bestätigt fanden, können unserer Ansicht nach die auf dem isometrischen Mechanogramm basierenden Kontraktilitätsindizes niemals vordehnungsunabhängig sein, was ihre Aussagekraft natürlich erheblich einschränkt. Entsprechende Befunde erhob unsere Arbeitsgruppe bereits in einer früheren Testserie (KELLER 1970), die speziell der Vordehnungsabhängigkeit dieser Indizes galt.

4.3. Das Längen-Kraftdiagramm des stationären Zustands.

Allgemein wird heute für den Skeletmuskel die Auffassung vertreten, dass das Längen-Kraftdiagramm, sofern es aus Daten der Einzelkontraktionen konstruiert wird, eine klare Trennung zwischen den einzelnen Maximakurven demonstriert. Dies bestätigten z.B., um nur einige wenige zu zitieren, BLIX (1892) sowohl für glatte als auch quergestreifte Muskulatur, REICHEL (1952) für den Gesamtmuskel sowie BUCHTHAL (1951) für die Einzelfaser.

Die in vielfacher Hinsicht enge Verwandtschaft von Skelet- und Herzmuskel sollte zweifelsohne ein analoges Verhalten für das Warmblütermyokard erwarten lassen. Die am Kaltblütermyokard (FRANK 1895, SULZER 1932, REICHEL 1956, GEHL 1955) sowie am Gesamtherz von Hund und Katze (HILD 1954, ROSENBLUETH 1959, KISSLING 1972) erhobenen Befunde, die dies bestätigen, sind

natürlich nur ein bedingter Beweis hierfür. Die einzigen Längen-Kraftdiagramme für den isolierten Herzmuskel (DOWNING 1964, BRADY 1967, TAYLOR 1970), die unseres Wissens bislang publiziert wurden, widersprechen sich jedoch.

DOWNING, auf den sich sehr viele Autoren berufen, postuliert ein Zusammenfallen sämtlicher Maximakurven, obwohl dem kritischen Betrachter eine eindeutige Trennung in seinen Diagrammen, speziell im Bereich höherer Vordehnungen, nicht entgehen dürfte. Ein weit schwerwiegender Einwand richtet sich vor allem gegen sein experimentelles Vorgehen: Da er die Einzelkurven der Unterstützungsmaxima "in einem Zuge" durch sukzessive Steigerung der Nachbelastung gewonnen hat und diese Messfolge unverzüglich nach Erhöhung der Vorbelastung wiederholte, sind seine Einzelmessungen sowohl durch die von uns beschriebenen Nachdehnungserscheinungen als auch durch die in Abschn. 4.1.2 diskutierten Einflüsse in hohem Masse verfälscht. Darüber hinaus müssen aber noch andere Einflüsse mitspielen, denn TAYLOR (1970) gelangt in einer ähnlich angreifbaren Versuchsreihe zu einer ebenfalls widersprüchlichen Aussage. Er glaubt, die Diskrepanz in seiner gegenüber DOWNING's Experimenten erhöhten Muskelbadtemperatur verankert zu wissen. Da wir jedoch in dem tiefen Temperaturbereich von 20 - 23°C, den DOWNING in seinen Messungen bevorzugte, gleichfalls eine klare Trennung zwischen den einzelnen Maximakurven nachwiesen, scheidet dieses Argument unserer Ansicht nach aus.

BRADY (1967) veröffentlichte ein Längen-Kraftdiagramm für den Herzmuskel des Kaninchens, das eine eindeutige Trennung zwischen den isometrischen und isotonischen Maximakurven erkennen lässt. Unterstützungsmaximakurven hat er jedoch nicht dargestellt.

Unseren Messergebnissen zufolge kann ein Herzmuskel für eine gegebene Muskellänge in einer isometrischen Kontraktion mehr Kraft entwickeln, als er in einer aktiven isotonischen Verkürzung, die bei der entsprechenden Muskellänge endet, zu tragen vermag. Dieser Befund weicht von der häufig geäusserten Hypothese (z.B. SONNENBLICK 1965) ab, dass eine Muskelkontraktion in jedem Zeitpunkt ausschliesslich vom momentanen Zustand des kon-

traktilen Apparats abhängt, dagegen der Weg, auf dem dieser Zustand erreicht wird, nicht ausschlaggebend ist. Möglicherweise könnte diese Diskrepanz daraus entspringen, dass die hier präsentierten Längen-Kraftdiagramme das Verhalten des Gesamtmuskels widerspiegeln, ein Längen-Kraftdiagramm des kontraktilen Elements hingegen diese Hypothese rechtfertigen würde. Ohne Zweifel überträgt sich in einer isotonischen Kontraktion den kontraktilen Strukturen in mit fortschreitender Verkürzung zunehmendem Masse die Last, die unter Ruhebedingungen parallelelastische Strukturen tragen. Dieser Lasttransfer kann jedoch die Vorbelastung natürlich nicht überschreiten. Greift man unter diesem Gesichtspunkt sich in Abb. 25 a einen Längenbereich höherer Vorbelastung heraus - unter geringerer Vorbelastung ist dieses Argument von vornherein nicht stichhaltig -, so kann selbst eine diesbezügliche Korrektur die Trennung zwischen den Maximakurven nicht rückgängig machen.

Wie bereits ausgeführt, ist das im Bereich kleinster Vorbelastungen augenscheinliche Zusammenrücken der Maximakurven sehr dünner Papillarmuskeln mit Sicherheit darauf zurückzuführen, dass unter diesen Bedingungen eine isometrische Kontraktion eher den Charakter einer Anschlagszuckung (= initial isotonische Verkürzung mit anschliessender isometrischer Phase) trägt.

Übrigens würde sich auch eine nicht zu vernachlässigende Dehnbarkeit des Messystems in einer Reduktion der isometrischen Maxima auswirken. Die geringe Dehnbarkeit unseres Systems schliesst diese Fehlerquelle mit Sicherheit aus.

Die Abhängigkeit des Gipfelpunkts einer Kontraktion vom vorausgegangenen "Kontraktionsweg" resultiert nach BRADY (1968) allein aus einem je nach Zuckungsform ungleich wirksamen Entkopplungsmechanismus. Einen diesbezüglichen Hinweis glauben wir in Abb.32 präsentieren zu können: Hierin weichen die Kurven der Unterstützungs- und quick-release-Maxima erheblich voneinander ab. Die quick-release-Dämpfung ist dabei, im Gegensatz zum Zeitpunkt des quick-release-Starts, nur von untergeordneter Bedeutung.

Unterschiede mögen auch in einem je nach Kontraktionsverlauf

unterschiedlich abgestuften Energieverbrauch begründet sein, wie er z.B. für die verschiedenen Zuckungsformen des Skeletmuskels seit der grundlegenden Arbeit von HILL (1938) bekannt ist. Jedoch ist es unwahrscheinlich, dass in einem optimal versorgten Muskel der Intensitätsverlauf des aktiven Zustands von der energetischen Seite her gesteuert wird.

Während die Ruhedehnungskurve in ihrem Verlauf durch pharmakologische Interventionen letztlich nicht beeinflusst wird - vorausgesetzt man klammert Kontraktionsrückstände sowie Muskelkontraktur aus -, sind die Maximakurven nach Applikation bestimmter Pharmaka oft beträchtlichen Verschiebungen unterworfen. Als zutreffendes Beispiel möge uns das Diagramm 26 nach Applikation der negativ wirkenden Substanz Hexobarbital dienen. Unter der Einwirkung postiv inotroper Substanzen, wie z.B. von Katecholaminen oder Ca^{++}-Ionen, verlagern sich die Kurven zu höheren Werten.

Eine akute Änderung des kontraktilen Status eines einzelnen Muskelpräparats, wie sie üblicherweise in pharmakologischen Experimenten induziert und untersucht wird, kann demnach stets zuverlässig aus Veränderungen des Längen-Kraftdiagramms bzw. der daraus resultierenden Arbeitskapazität nachgewiesen werden. Dabei genügt im Prinzip bereits die Messung der isometrischen Maximakurve.

4.4. Die Kraft-Geschwindigkeitsrelationen des stationären Zustands.

Seit der grundlegenden Arbeit von HILL (1938) gilt die rein mechanistische Auffassung als überholt, dass im Sinne einer viskoelastischen Kopplung die Verkürzungsgeschwindigkeit eines Muskels kausal mit der inneren Kraftentwicklung verknüpft ist. Die modernen Muskelkontraktionstheorien betrachten die Kontraktionskraft und die Verkürzungsgeschwindigkeit als zwei gleichwertige Parameter des Kontraktionsgeschehens, die aber sehr wahrscheinlich in den Elementarprozessen der filamentären Interaktionsstellen verknüpft sind. Diese wechselseitige Abhängigkeit findet ihren sichtbaren Ausdruck in den sogenannten Kraft-Geschwin-

digkeitsrelationen. Eine sehr extreme Position in dieser Hinsicht nimmt KATZ (1970, 1972) ein. Er betrachtet aus biochemischer Sicht die Intensität der Kraftentwicklung ausschliesslich als Folge einer p_{Ca}-bzw. vordehnungsgesteuerten Abstufung der Brückenbildung zwischen den Aktin- und Myosinfilamenten, den V_{max}-Wert hingegen, unabhängig von der Zahl der Brücken, allein an die ATP-Spaltungsrate dieser Interaktionsstellen gekoppelt. Dieser Hypothese zufolge ist mit einem vom Überlappungsgrad der Filamente sowie vom intrazellulären Ca^{++}-Gehalt unabhängigen V_{max}-Wert zu rechnen. In den Messungen von PODOLSKY (1970) an "enthäuteten" Skeletmuskelfasern glaubt man diese Hypothese bestätigt zu finden. JULIAN (1971, 1973) präsentiert jedoch Ergebnisse aus Messungen an glyzerenisierten Muskelfasern, die ein vom p_{Ca}-Wert unabhängiges V_{max} in Frage stellen. Gleichzeitig bestätigt er erneut die früheren Befunde von GORDON (1966), dass V_{max} nur in einem Sarkomerenbereich von 2,0 - 2,4 µ nahezu von dem Überlappungsgrad der Filamente unabhängig ist, hingegen im kürzeren Sarkomerenbereich steil mit sinkender Sarkomerenlänge abfällt.

Trotz der verhältnismässig unkomplizierten Physiologie der extrahierten Muskelfasern bleiben uns die Autoren eine endgültige, allgemein akzeptierte Antwort auf diese Streitfrage bislang schuldig. Um wieviel schwieriger muss eine diesbezügliche Untersuchung am Herzmuskel sein. Denn mit einer Menge zusätzlicher Schwierigkeiten ist in den Messungen am Herzmuskel im Vergleich zum Skeletmuskel zu rechnen:

1. Fehlende Tetanisierbarkeit,
2. Sehr viel uneinheitlicherer Faserverlauf mit zellulären Verzweigungen,
3. Langsamerer Intensitätsanstieg des aktiven Zustands,
4. Verhältnismässig hohe Ruhespannung im physiologischen Sarkomerenlängenbereich,
5. Weit engere Kopplung zwischen dem Zeitverlauf des Aktionspotentials und dem Kontraktionsgeschehen.
6. Eine sehr viel empfindlichere Ansprechbarkeit auf Veränderungen des chemischen Milieus.

Mit diesen Schwierigkeiten vor Augen überrascht es nicht, wenn bis heute in keinem Punkt des myokardialen Kraft-Geschwindigkeitskonzeptes eine Einigkeit erzielt worden ist. Wir sind trotz alledem überzeugt, dass wir aufgrund unserer Messergebnisse zu einigen Streitfragen einen nicht unwesentlichen Diskussionsbeitrag beisteuern konnten.

Die erste Frage, die uns beschäftigte, betraf den funktionalen Charakter der Kraft-Geschwindigkeitskennlinien. Ihre Klärung ist für die Kennlinienextrapolation von ausschlaggebender Bedeutung. Entsprechend den Befunden von BRADY (1965), NOBLE (1969), FUNG (1970) sowie DONALD (1972) betrachten auch wir aufgrund unserer Untersuchungen hyperbolische Approximationsfunktionen als unzulänglich. Widersprüchliches hierzu vermeldeten EDMAN (1968, 1972) und BRUTSAERT (1969). BRUTSAERT behauptet, dass erst der extrapolierte Wert P_o (s. Abb. 15) die schlüssige Tranformation der Kraft-Geschwindigkeitsrelationen erlauben würde, die den wahren hyperbolischen Charakter der Kennlinien unterstreiche. In einem von uns konzipierten Iterationsverfahren, das dem Auffinden dieses Wertes und damit einer optimalen Transformation galt, gedachten wir, diesem Einwand Rechnung zu tragen. Doch selbst nach dieser Prozedur wichen die korrigierten hyperbolischen Approximationsfunktionen im Bereich hoher Geschwindigkeiten fast ausnahmslos vom wahren Kurvenverlauf ab, wobei sie durchweg einem zu niedrigen Ordinatenschnittpunkt V_{max} zustrebten.

EDMAN hingegen glaubt, bewiesen zu haben, dass die hochfrequenten Systemoszillationen, wie sie in ungedämpften quick-releases angeregt und auf den Muskel übertragen werden, den wahren hyperbolischen Charakter der quick-release-Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen zerstören. In einer Hinsicht können wir ihm beipflichten: Konstruiert man Kraft-Geschwindigkeitskennlinien aus ungedämpften quick-release-Kontraktionen, so durchlaufen die Kurven häufig ein Maximum, um dann im Bereich kleiner Lasten nach niedrigeren Geschwindigkeiten umzubiegen. Diesen Befund erhebt auch NOBLE (1969). Wir neigen dazu, diesen Sachverhalt eher der problematischen Bestimmungsmethode der Verkürzungsgeschwindigkeiten in einer derartigen Einzelzuckung zuzuschreiben. Denn dem eigent-

lichen Geschwindigkeitssignal sind nach einem ungedämpften release Oszillationen, die dem 1. Differentialquotienten der hochfrequenten, gedämpften Wegoszillationen (ca. 320 - 350 Hz in unseren Experimenten) entsprechen, in solch hoher Intensität superponiert, dass das ursprüngliche Muskelsignal darin völlig untergeht. Will man durch eine Systemdämpfung diese Schwierigkeiten umgehen, so tauchen neue Probleme auf:
Wie wir theoretisch und experimentell nachweisen konnten, ist der aktiven Verkürzungsgeschwindigkeitskomponente eine passive superponiert, die in einem Zeitabschnitt, in dem normalerweise quick-release-Kontraktionen ausgewertet werden, nicht zu vernachlässigen ist. Speziell diese Komponente glauben wir dafür verantwortlich machen zu können, wenn man sowohl theoretisch als auch experimentell im Auswertungszeitraum $T < 3\tau$ (τ = Zeitkonstante der quick-release-Dämpfung) hyperbolische Kraft-Geschwindigkeitskurven antrifft. Der Voraussetzung in der EDMAN-schen Beweisführung, dass hyperbolische Kraft-Geschwindigkeitskennlinien notwendigerweise "wahre" Kennlinien sein müssen, wie auch seiner Schlussfolgerung, dass allein eine Systemdämpfung den hyperbolischen Charakter der aktiven Kraft-Geschwindigkeitskennlinien bewahren kann, glauben wir damit den Boden entzogen zu haben.

Die abgeleiteten Bestimmungsgleichungen (3.40) und (3.58) bedürfen noch einer exakten quantitativen Bestätigung. Leider haben wir bis dato noch keine Interventionsmöglichkeit aufgespürt, die, indem sie eine gezielte Reduktion der aktiven Geschwindigkeitskomponente ohne Veränderung der passiven induziert, eine geeignete Ausgangsbasis in einer derartigen Beweisführung schaffen könnte.

Als zweckmässige Approximationsfunktionen in der Extrapolation der gemessenen Kraft-Geschwindigkeitskennlinien erwiesen sich Polynome 5. Grades. Wir wollen nicht den Anspruch erheben, dass nur dieser Funktionstyp die einzige Approximationsmöglichkeit verkörpert. Ganz sicher existieren kompliziertere analytische Ausdrücke, die den kompletten Verlauf einer Kraftgeschwindigkeitskurve besser wiedergeben. Letztlich ausschlaggebend war

für uns jedoch die günstige numerische Handhabung der Polynome in dem nichtlinearen Regressionsverfahren, auf das man sich zwangsläufig für eine derartige Funktionsanpassung stützen muss.

Die aufgezeigte Extrapolationsproblematik sowie die übrigen bereits ausführlich diskutierten Schwierigkeiten in der Messung von Kraft-Geschwindigkeitsrelationen zwingen uns zu dem Bekenntnis, dass der in einem Experiment apparente V_{max}-Wert mit dem jeweiligen Messverfahren steht und fällt. Wir waren daher an einem möglichst breiten Spektrum von unterschiedlichen Bestimmungsmöglichkeiten für V_{max} interessiert und erhofften uns damit, zumindest Aussagen über relative Änderungen in V_{max} zu gewinnen, die ja letztlich alleiniger Gegenstand unserer diesbezüglichen Untersuchungen waren.

In allen Fällen, d.h. in Messungen von Unterstützungszuckungen sowie von quick-releases aus isometrischer und isotonischer Kontraktion, ergab sich eine ausgeprägte Abhängigkeit des V_{max}-Wertes von der jeweiligen Vorbelastung. Besonders überzeugend wird die Aussage dadurch untermauert, dass mit sämtlichen Messmethoden eine einheitlich gerichtete Tendenz des V_{max}-Verhaltens unter variabler Vorbelastung nachzuweisen war. Selbst im physiologischen Vordehnungsbereich des Herzmuskels zwischen 0,85 L_{max} und L_{max} -diese Daten entstammen den Arbeiten von SPOTNITZ (1966), SONNENBLICK (1967) sowie GRIMM (1970)- hielt diese Tendenz fast unverändert an. Während SONNENBLICK und Mitarbeiter in früheren Jahren (z.B. 1962, 1963, 1965) ein vollkommen vordehnungsunabhängiges V_{max} postulierten, schränkten sie den Gültigkeitsbereich dieser Aussage in neueren Publikationen (BRUTSAERT 1971, PARMLEY 1972) auf den besagten physiologischen Längenabschnitt ein. Man muss dabei vorausschicken, dass sich ihre Behauptungen auf das Verhalten des fiktiven kontraktilen Elements beziehen, wie es nach Transformation ihrer Messdaten mittels der einfachen Muskelmodelle der Abb. 44 zutage tritt. Die Gründe, die gegen ein solches Vorgehen sprechen, haben wir bereits in Abschn. 4.1.2 ausführlich beleuchtet.

Andere Autoren wie NOBLE (1969), EDMAN (1968, 1972) NILSSON (1972) sowie DONALD (1972) sprechen sich gleichfalls gegen einen

vordehnungsunabhängigen V_{max}-Wert aus. Überraschenderweise wird trotzdem selbst noch in neuesten Lehrbüchern (GAUER 1972) uneingeschränkt die SONNENBLICK'sche Auffassung verbreitet.

Unsere Befunde korrespondieren ausserdem vortrefflich mit den Messungen von GORDON (1966) und JULIAN (1971) an extrahierten Skeletmuskeln: Die V_{max}-Werte beider Muskeln verhalten sich in einem Sarkomerenlängenbereich < 2µ, mit dem der physiologische Längenbereich des Herzmuskels offenbar zum grossen Teil überlappt, recht ähnlich.

Der w a h r e V_{max}-Wert, das ist die maximale Relativgeschwindigkeit der kontraktilen Filamente gegen den inneren mechanischen Widerstand 0, darf sicherlich nicht mit dem apparenten V_{max}-Wert des Gesamtmuskels identifiziert werden. Denn selbst unter völliger äusserer Lastfreiheit erfahren die Filamente in ihrer Relativbewegung vermutlich nicht zu vernachlässigende innere Widerstände, die in Deformationswiderständen -ein sich kontrahierender Muskel ist auf Kosten der Längenkontraktion einer ausgeprägten Querdilatation unterworfen- sowie in Widerständen gegen etwaige noch bestehende Filamentbrücken begründet sein könnten. Da weiterhin die Kraft-Geschwindigkeitskennlinien im Bereich kleinster Lasten sehr steil ansteigen, genügen minimale Belastungsänderungen, um bedeutsame Geschwindigkeitsschwankungen auszulösen. Unter diesem Aspekt erscheint ein vordehnungsunabhängiger wahrer V_{max}-Wert zweifellos realistisch. Immerhin lässt das sichtbare Konvergenzverhalten der gemessenen Kennlinienscharen einen gemeinsamen Schnittpunkt im 2. Quadranten erahnen. Eine Prämisse hierfür wäre natürlich eine Vordehnungsunabhängigkeit der diskutierten inneren Widerstände. Die Abszisse dieses Punktes, die einer negativen äusseren Belastung entspräche, würde mit dem inneren Widerstand korrespondieren, ihre Ordinate wäre dem wahren V_{max}-Wert gleichzusetzen. Diese Hypothese wird höchst wahrscheinlich nur in Experimenten an extrahierten Fasermodellen, in denen man sich zudem auf ein optimales Extrapolationsverfahren berufen kann, zu verifizieren sein. Entsprechende Vorversuche sind von unserer Arbeitsgruppe bereits gestartet.

In gleichem Masse gelten diese Überlegungen auch für die Messun-

gen unter verändertem Ca^{++}-Angebot. Die durch verändertes Ca^{++}-Milieu ausgelösten Verschiebungen liessen sich nämlich in der Regel durch Variation der Vordehnung imitieren. Ganz besonders eindrucksvoll offenbarte sich dieser Tatbestand in Abb. 42. Man könnte daher mit gleichem Recht einen kalziumunabhängigen wahren V_{max}-Wert im 2. Quadranten vermuten. Damit wäre auch die KATZ-sche Hypothese (1970, 1972) trotz unserer ihr scheinbar widersprechenden V_{max}-Werte nicht abwegig. Gleichfalls würden die Befunde von BARANY (1967), der ein ausschliesslich von der spezifischen Aktomyosin-ATPase-Aktivität abhängiges V_{max} konstatierte, auch für den Herzmuskel an Aktualität gewinnen. Denn strenggenommen dürfte nur von einem derartigen V_{max}-Wert erwartet werden, dass er mit diesem biochemischen Parameter korrespondiert.

Lange, bevor der biochemische Aspekt in der Diskussion um den V_{max}-Wert anklang, bestand bereits ein brennendes Interesse an diesem Parameter. Seit der Arbeit von SONNENBLICK (1962) glaubte man nämlich, in dem V_{max}-Wert einen universellen Bewertungsindex für die myokardiale Kontraktilität zu besitzen. Ein idealer Kontraktilitätsindex, um es nochmals zu betonen, muss erstens weitgehend vordehnungsunabhängig sein und zweitens mit grösstmöglicher Empfindlichkeit auf kontraktilitätsändernde Interventionen ansprechen. Beiden Forderungen glaubte man mit den ersten gemessenen V_{max}-Werten gerecht zu werden (ABBOTT 1959, SONNENBLICK 1962-5). Man versuchte sogar, dieses Konzept auf sogenannte isometrische Kraft-Geschwindigkeitsrelationen auszudehnen: Mit Hilfe der einfachen Muskelmodelle der Abb. 44 errechneten verschiedene Autoren (z.B. YEATMAN 1971, PARMELY 1972) aus dem isometrischen Kraftverlauf eine Verkürzungsgeschwindigkeit des fiktiven kontraktilen Elements und konstruierten daraus diese isometrischen Kennlinien. Andere Autoren (TAYLOR 1967, HUGENHOLTZ 1970, FALSETTI 1971, MASON 1971, um nur einige zu nennen) wiederum glaubten, aus Kraft-Geschwindigkeitsrelationen, die sie aus Daten des isovolumetrischen Druckverlaufs des Gesamtherzens in mehr oder minder fragwürdigen Rechengängen berechneten, einen V_{max}-Wert bestimmen zu können, der gleichfalls eine Bewertung der myokardialen Kontraktilität garantieren würde.

Unsere Ergebnisse sowie die entsprechenden Befunde einiger anderer Autoren (s. S. 115) entziehen jedoch diesem Bewertungskonzept die muskelphysiologische Grundlage. In unseren Augen ist ein Bewertungsindex für die Kontraktilität, der zwischen Einflüssen variabler Vordehnung und kontraktilitätsändernder Interventionen nicht differenzieren kann, wie unsere V_{max}-Werte unter Kalzium- bzw. Hexobarbitaleinwirkung beweisen, in höchstem Grade fragwürdig. Hebt man jedoch, in der Hoffnung, dieses Bewertungskonzept noch retten zu können, auf den wahren V_{max}-Wert ab, so muss für ihn aufgrund seiner möglichen Vordehnungsunabhängigkeit mit gleichem Recht eine Unabhängigkeit vom intrazellulären Ca^{++}-Gehalt und damit eine völlige Unempfindlichkeit gegenüber einer Vielzahl pharmakologischer kontraktilitätsändernder Interventionen postuliert werden. Damit müsste auch zwangsläufig der wahre V_{max}-Wert als Kontraktilitätsindex ausscheiden.

4.5. Die Nachdehnungserscheinungen.

4.5.1. Das passive Geschehen.

Zwingt man einem Herzmuskel eine akute Längenzunahme auf, so löst man sowohl am ruhenden, als auch am sich kontrahierenden Präparat einen Relaxationsprozess aus, wie er an hochpolymeren Werkstoffen seit langem bekannt ist. Von zwei verschiedenen Seiten her ist dieser Prozess der Messung zugänglich: Einerseits sinkt die Vorbelastung nach sprunghafter Längenänderung im Verlauf der mehrminütigen Relaxationsphase, andererseits ist eine Längenzunahme nach abrupter Erhöhung der Vorbelastung im Verlauf der Retardationsphase zu registrieren.

Beide Reaktionen und das reziproke Verhalten des Muskels nach akuter Entdehnung lassen sich unter dem Begriff "Viskoelastizität" subsumieren. Daneben besitzt der Herzmuskel eine gewisse Plastizität, die erst unter höherer Vordehnung bedeutsam wird. Plastische Veränderungen waren jedoch nahezu reversibel, sofern man die Herzmuskeln sich ausreichend lange gegen Nullast isotonisch kontrahieren liess.

Das gesamte passive Verhalten des Herzmuskels unter dem verschiedenartigsten Belastungs- und Vordehnungsmuster kann mit Hilfe des verallgemeinerten VOIGT-Modells der Abb. 17 simuliert werden. Die Zahl seiner viskoelastischen Teilelemente (E_i, η_i) richtet sich nach der Anzahl der im Zeitverlauf des Relaxationsprozesses verkappten Exponentialkomponenten. In unseren Analysen konnten wir in allen Fällen wenigstens drei verschieden grosse Zeitkonstanten Γ_i verifizieren.

Einen Anstieg der diastolischen Kraft oder eine Verkürzung der Präparatlänge im Verlauf der Relaxationsphase nach sprunghafter Belastungssteigerung, wie sie druckreaktiv als sogenannte Tonussteigerung am Kaltblüterherzen auszulösen sind (WEZLER 1964, SICK 1970, JACOB 1971), konnten wir am Warmblütermyokard in keinem der Fälle durch noch so hohe Vordehnungsänderungen induzieren. Wir glauben, dass die sogenannten myokardialen Tonusänderungen auf das Kaltblüterherz beschränkt sind und als Relikt einer myogenen Reaktion interpretiert werden können (JACOB 1971), wie sie bekanntlich an der glatten Muskulatur auslösbar ist.

4.5.2. Das aktive Kontraktionsgeschehen.

Neben den diskutierten Veränderungen in den passiven Herzmuskelparametern konnten wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine ausgeprägte Amplitudensteigerung des isometrischen bzw. isotonischen Mechanogramms im Verlauf einer dehnungsinduzierten Relaxations- bzw. Retardationsphase beobachten. Erste Andeutungen in dieser Hinsicht finden sich in den Arbeiten von WALKER (1960) und HOFFMAN (1968). Ausführlicher diskutiert PARMLEY (1973) diese Erscheinungen.

Die Nachdehnungseffekte sind an dünnen Papillarmuskeln sehr viel ausgeprägter nachzuweisen. Den dehnungsinduzierten Amplitudenänderungen superponiert sich an dickeren Papillarmuskeln unserer Ansicht nach ein dazu konträr verlaufender Prozess, der sehr wahrscheinlich in irgendeiner Weise in einer insuffizienten Energiebereitstellung verankert sein muss. Dieser Befund widerlegt gleichzeitig den Einwand, dass sich in den dehnungsinduzier-

ten Amplitudensteigerungen ausschliesslich ein Anpassungsvorgang an eine verbesserte Versorgung widerspiegelt, die durch eine Verkleinerung der Diffusionsstrecken infolge der dehnungsbedingten Querschnittsreduktion gewährleistet sei.

a) Die viskoelastische Deutung.

Auf den ersten Blick neigt man dazu, die aktiven Nachdehnungserscheinungen eines Herzmuskels als direkte Folge seines viskoelastischen Verhaltens zu interpretieren. Diese Hypothese vertritt HOFFMAN (1968) in der Deutung seiner Befunde.

Mit Hilfe des Analogmodells der Abb. 45 - gegenüber den von HOFFMAN konzipierten Modellen etwas modifiziert - kann man zweifellos den Amplitudenzeitverlauf des isometrischen Mechanogramms während einer dehnungsinduzierten Relaxationsphase links des Optimums der Kraftentwicklung prognostizieren. Das passiv frei dehnbare kontraktile Element KE, das darin den eigentlichen Kraftgenerator des aktiven Kontraktionsprozesses verkörpert, soll dem für den Herzmuskel charakteristischen FRANK-STARLING-Verhalten unterliegen. Eine abrupte Längenänderung des Modells zieht einen spontanen Vorbelastungsanstieg infolge einer Elongation der Federn E_2 und E_4 nach sich. Eine Verlängerung von E_2 ist gleichbedeutend mit einer Extension des kontraktilen Elementes, das, solange es sich links des Optimums der Kraftentwicklung bewegt, mit einer erhöhten Kontraktionskraft reagiert. Der aufgezwungenen abrupten Zustandsänderung folgt ein viskoelastisches Relaxieren, das sich zunächst, unter der Voraussetzung $\eta_1 \gg \eta_2$, in einer Längenzunahme der Feder E_3 auf Kosten von Feder E_4 und E_2 und damit auch auf Kosten des kontraktilen Elements manifestiert. In dieser Phase muss die Kontraktionskraft abnehmen.

Verzögert setzt gleichfalls ein Nachgeben des Reibungsglieds η_1 ein, das, sofern die Federkonstante $E_1 \ll E_2$ ist, auf eine erneute Elongation von KE und damit auf einen Anstieg der isometrischen Mechanogrammamplitude hinausläuft. Mit umgekehrtem Vorzeichen läuft die Simulation eines Entdehnungsexperiments ab.

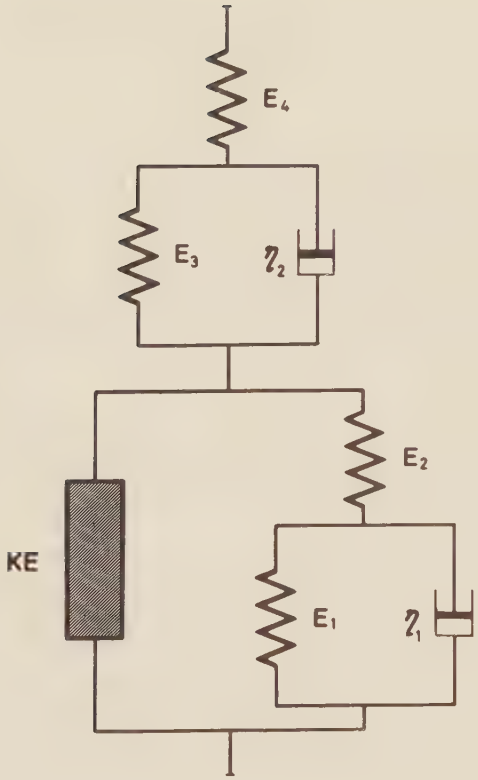


Abb. 45. Viskoelastisches Analogmodell.
KE = Kontraktiles Element,
E_i = reinelastische Federn,
η_i = Reibungsglied.

Ein Grossteil unserer Befunde liesse sich so auf einfache Weise deuten. Das Dehnungsexperiment, in welchem man dem kontraktilen Element eine Länge rechts des Optimums der Kraftentwicklung aufzwingt, ist in unseren Augen das experimentum crucis gegen diese Theorie. Im Gegensatz zu HOFFMAN (1968) registrierten wir im Verlauf einer dehnungsbedingten Relaxationsphase rechts des Optimums eine noch ausgeprägtere Amplitudensteigerung, wogegen man aufgrund der Modellprognosen ein spiegelbildliches Verhalten er-

warten sollte, d.h. eine Amplitudenabnahme, der in der Initialphase der Relaxation ein kurzer Amplitudenanstieg vorausgehen müsste.

Ähnlich überzeugend sprechen die Retardationseffekte gegen diese Deutung. Dem Modell zufolge müsste im Verlauf einer Retardationsphase von Anfang an ein Anwachsen der isotonischen Mechanogrammamplitude beobachtbar sein. Im Versuch misst man hingegen, analog den Relaxationsexperimenten, in den ersten 4 - 5 Sekunden nach abrupter Belastungssteigerung ausnahmslos eine Abnahme der isotonischen Mechanogrammamplituden. Dieser Tatbestand ist auch rechts des Optimums, in eher stärkerem Masse, erfüllt.

Ein weiteres Argument gegen die mechanistische Interpretationsweise betrifft die quantitative Seite der Nachdehnungseffekte. Unbestreitbar ist die Hypothese, dass die spontane Steigerung der Kontraktionskraft, die unverzüglich nach sprunghafter Präparatdehnung gemessen wird, eine direkte Folge der Erhöhung der mittleren Sarkomerenlänge und damit letztlich des FRANK-STARLING-Mechanismus ist. Da in der sich anschliessenden Relaxationsphase die äussere Muskellänge konstant gehalten wird, hätte man aufgrund eines viskoelastischen Modells für den ausgeprägten sekundären Amplitudenanstieg - Amplitudenverdopplungen wurden nicht selten von uns nachgewiesen - Verschiebungen der bereits initial verschobenen Filamente zu postulieren, die vom Standpunkt des Morphologen aus als absolut unrealistisch erscheinen müssten.

b) Die Hypothese einer Katecholaminfreisetzung.

Die von uns zunächst anvisierte Arbeitshypothese der Beteiligung einer adrenergen Komponente (GÜLCH 1971) erwies sich in unseren weiteren Versuchsreihen als nicht haltbar. Die von MONROE (1968) nachgewiesene druckreaktive Katecholaminfreisetzung im isolierten Ganzherz kann in unseren Experimenten nur eine untergeordnete Rolle spielen. Wir konnten nämlich, entgegen der ersten Aussage (1971), die sich auf ein zu kleines Muskelkollektiv stützte, auch an reserpinisierten sowie an mit 6-Hydroxydopamin

vorbehandelten Papillarmuskeln - durch beide pharmakologische Interventionen sind die katecholaminspeichernden Zellvesikel entleert bzw. zerstört - ähnlich deutliche Dehnungseffekte wie an unvorbehandelten Muskeln auslösen.

c) Die Nachdehnungserscheinungen unter dem Aspekt einer dehnungsinduzierten initialen Amplitudenminderung.

Die Nachdehnungseffekte, wie sie z.B. in Abb. 20 zum Ausdruck kommen, stärken uns in der Annahme, dass durch eine abrupte Dehnungsänderung initial eine Amplitudenminderung der Mechanogramme induziert wird, die sich im Verlauf der Relaxationsphase restituiert. Wir wollen die dafür sprechenden Gründe noch einmal aufzählen:

1) Die initialen Mechanogrammamplituden sind umso kleiner, je schneller die Dehnungsänderung zwischen konstanter Ausgangs- und Endlänge abläuft.

2) Die Amplituden des stationären Zustands werden von der Dehnungsgeschwindigkeit nicht beeinflusst.

3) Die initialen Mechanogrammamplituden der Relaxationsphasen verhalten sich für eine konstante Endlänge umgekehrt proportional zur Höhe des auslösenden Dehnungssprunges.

4) Die Mechanogrammamplituden des stationären Zustands hingegen erreichen für ein- und dieselbe Endlänge stets dieselbe Höhe, ganz einerlei von welcher Länge aus der Dehnungssprung erfolgte.

5) Unabhängig davon, ob ein einmal in Gang gesetzter Relaxationsprozess durch ein kurzfristiges Entdehnen oder Dehnen unterbrochen wird, stellt sich im stationären Zustand stets dieselbe Mechanogrammamplitude für eine konstante Endlänge ein.

6) Wiederholtes Dehnen und Entdehnen in kürzeren Zeitabständen beeinflussen jeweils nur die initialen Mechanogramme. Die stationären Kontraktionen bleiben dagegen hiervon unberührt.

Wir glauben, eine Fülle von überzeugenden Anhaltspunkten geliefert zu haben, die allesamt für eine dehnungsinduzierte initiale Amplitudenminderung sprechen.

Damit scheidet zwangsläufig die Hypothese aus, die Amplitudensteigerung während einer Relaxationsphase wäre in einem dehnungsreaktiven K^+-Verlust des Myokards begründet, wie ihn GILMORE (1968, 1971) am isolierten Hundeherz als Folge eines erhöhten intramuralen Drucks nachwies. Da bekanntlich ein vermindertes K^+-Angebot die myokardiale Kontraktilität steigert (HAJDU 1959, KOCH-WESER 1963), wäre zumindest die sekundäre Amplitudensteigerung erklärbar. Dagegen könnte weder die kurzfristige Amplitudenabnahme in der Initialphase, noch die Tatsache, dass einzig und allein die Amplituden der Frühphase eine Funktion des Dehnungsmodus sind, zufriedenstellend gedeutet werden.

Die weitere Klärung der Effekte muss nun auf die Beantwortung der Frage abzielen, welche vom Dehnungsgrad abhängigen Elementarprozesse diese jetzt als dehnungsbedingte initiale Amplitudenminderung definierten Nachdehnungserscheinungen auslösen können.

d) Die dehnungsinduzierten Amplitudenminderungen als Folge eines geänderten Aktionspotentialverlaufs.

Entgegen den Befunden von DUDEL (1954) und PENEFSKY (1963), die beide erst unter unphysiologisch hohen Vordehnungen Aktionspotentialänderungen beobachteten - DUDEL spricht in diesem Zusammenhang von irreversibler Schädigung, während PENEFSKY die Potentialänderungen als reversibel betrachtet - fanden wir bereits unter Vordehnungen links des Optimums Veränderungen im Aktionspotentialverlauf. Ähnliche Ergebnisse erzielte SPEAR (1972) am Rattenmyokard unter Längenänderungen von weniger als 20 % bezogen auf die Ruhelänge L_o. Er stellte aber in derselben Publikation ein ähnliches Verhalten für andere Tierspezies in Frage. Keiner der drei Autoren konnte jedoch, entsprechend unserem Vorgehen, mit Aktionspotentialmessungen im entdehnten sowie gedehnten Zustand an ein- und derselben Zelle aufwarten. Da sie demzufolge auf eine rein statistische Aussage angewiesen waren, könnten ihnen zweifelsohne geringere Potentialänderungen als Folge der grossen Streubreite unentdeckt geblieben sein. Für die verschiedenen Zellen eines Einzelpräparats sind oftmals

recht unterschiedliche Aktionspotentialverläufe anzutreffen. Potentialveränderungen, wie wir sie im gedehnten Zustand nachweisen konnten, waren nach Entdehnung stets voll reversibel. Dies spricht gegen eine Schädigung der Zelle durch Dehnung. Leider ist die "Ausbeute" einer derartig diffizilen Messung sehr gering. In den wenigen geglückten Registrierungen traten jedoch unter erhöhter Dehnung ausnahmslos gleichsinnige Potentialänderungen in Erscheinung, die sich nur quantitativ voneinander unterschieden.

Wir neigen dazu, dehnungsbedingte Veränderungen von Membranpermeabilitäten, Membrankapazitäten oder inneren Leitfähigkeiten für die registrierten Potentialeffekte verantwortlich zu machen, zumal sich Verschiebungen in der Zellgeometrie fraglos auf diese physikalischen Grössen unmittelbar auswirken könnten. Damit sind die Grössen möglicherweise auch an das viskoelastische Relaxieren der Muskelstrukturen gekoppelt.

Konstatiert man die von uns an der Einzelzelle gefundenen dehnungsbedingten Potentialveränderungen für die Mehrzahl der Myokardzellen, so lassen sich die mechanischen Kontraktionsphänomene als direkte Folge dieser Aktionspotentialänderungen interpretieren:

Das nach abrupter Dehnung verkürzte Aktionspotential könnte zu einer negativen "Treppe" in den Mechanogrammamplituden führen, wie sie von ANTONI (1969) nach anodischer Abkürzung der Aktionspotentialdauer beobachtet wurde. Die im Verlauf der Relaxationsphase manifeste Zunahme der Aktionspotentialdauer wäre dann analog einer kathodischen Verlängerung umgekehrt für die sekundäre Amplitudensteigerung verantwortlich. Dieser Mechanismus würde sich keinesfalls im Optimum der Kraftentwicklung umkehren, sondern müsste mit in Abhängigkeit vom Dehnungsgrad zunehmender Intensität zum Tragen kommen.

Neben dem Einfluss der Aktionspotentialdauer auf die mechanische Kontraktion, den BEELER (1970) aufgrund von voltage-clamp-Untersuchungen dem langsamen transmembranären Ca^{++}-Einstrom zuschreibt, könnte im selben Masse eine mögliche dehnungsbedingte Variabilität der Aktionspotentialhöhe mitspielen. Dies wäre mit den

voltage-clamp-Experimenten von OCHI (1971) konform, der eine mit dem Depolarisationsgrad der clamp-Schritte ansteigende kardiale Kontraktionskraft fand. Eine Reduktion der Potentialhöhe nach Dehnung, wie sie in Abb. 23 offenkundig ist, konnten wir jedoch nicht in allen Fällen sichern.

Die Befunde unter Variation des chemischen Zellmilieus (s. Abb. 21 und 22) passen zwangslos in die Theorie einer dehnungsreaktiven Aktionspotentialänderung, die sekundär über eine Verschiebung der intrazellulären Ca^{++}-Bilanz in das Kontraktionsgeschehen eingreift. Veränderungen in der transmembranären Ca^{++}-Kinetik werden mit Sicherheit eine bereits verbesserte elektromechanische Kopplung, wie sie z.B. unter höherem extrazellulärem Ca^{++}-Angebot nach Frequenzsteigerung (LANGER 1963) sowie nach Applikation von Katecholaminen (z.B. CARMELIET 1969, REUTER 1967) oder von Strophanthin (z.B. LANGER 1970, BAILEY 1971) gewährleistet ist, in geringerem Masse beeinflussen, als dies unter verschlechterter Ankopplung (Hexobarbital, erniedrigtes Ca^{++}-Angebot) zu erwarten ist. Unserer Ansicht nach ist die negativ inotrope Wirkung von Hexobarbital (Abb. 38) in einer reduzierten elektromechanischen Kopplung begründet.

Die verstärkten Dehnungseffekte mit sinkender Temperatur lassen sich nicht so reibungslos in die dargelegte Theorie einordnen. Man findet bei tiefen Temperaturen eine deutliche Verlängerung der Aktionspotentialdauer (TRAUTWEIN 1954), die eine Anhebung des langsamen Ca^{++}-Influxes und damit eine verbesserte elektromechanische Kopplung zur Folge hat. Möglicherweise könnten jedoch dehnungsinduzierte Aktionspotentialänderungen unter Abkühlung derart verstärkt sein, dass eine Abnahme des Dehnungseffektes als Folge einer verbesserten elektromechanischen Kopplung überkompensiert würde. Diesbezügliche Untersuchungen sind bereits im Gang.

Im Rahmen dieser Theorie müsste man, entsprechend den V_{max}-Bestimmungen unter variablem Ca^{++}-Angebot, einen initialen, gegenüber der Relaxationsspätphase reduzierten V_{max}-Wert erwarten.

Ausschliesslich V_{max}-Werte, die auf Messungen von isotonischen quick-releases basieren, erfüllen diese Erwartung. Dagegen sind die aus Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen resultierenden V_{max}-Werte im Verlauf der Relaxationsphasen nur einer geringfügigen, oftmals vernachlässigbaren Zunahme unterworfen. Sieht man einmal davon ab, dass Kraft-Geschwindigkeitskurven in der Relaxationsfrühphase strenggenommen gar nicht "stationär" messbar sind, was einen Vergleich mit den "stationären" Kennlinien unter variablem Ca^{++}-Angebot recht fragwürdig macht, könnte man die Diskrepanz möglicherweise einer Veränderlichkeit der in Abschn. 4.4 diskutierten inneren Widerstände zuschreiben. Eine Reduktion derselben würde sich in einem Anheben des apparenten V_{max}-Wertes auswirken. Da einerseits diese Gegenkräfte naheliegenderweise als Widerstände gegen eine Deformation muskulärer Strukturen zu verstehen sind, andererseits der Herzmuskel, vom Standpunkt der Hochpolymerenphysik aus, unmittelbar nach akuter Dehnung einem Zustand höherer Ordnung unterliegt, erscheint es plausibel, in der Relaxationsfrühphase eine dehnungsbedingte Reduktion der inneren Widerstände zu postulieren, die im weiteren Verlauf der Relaxationsprozesse abgeschwächt wird.

Die V_{max}-Werte, die wir mit Hilfe isotonischer quick-releases ermittelten, lassen sich in diesem Zusammenhang schwerlich mit den übrigen V_{max}-Werten vergleichen, da sie aus messtechnischen Gründen nur in Retardationsexperimenten messbar waren. Vor allem erfasst man aber mit dieser Technik sehr wahrscheinlich den sogenannten aktiven Zustand der Geschwindigkeitsentwicklung, der nach HENDERSON (1973) einen anders gearteten Zeitverlauf als der aktive Zustand, wie er aus den Kraft-Geschwindigkeitsdiagrammen resultiert, aufweist. Ein unterschiedliches Verhalten mag auch darin begründet sein, dass sich die inneren Widerstände im Verlauf einer Retardationsphase, in der die äussere Muskellänge ja effektiv zunimmt, in weit geringerem Masse ändern, als dies in einem Relaxationsprozess geschehen könnte. Auf der anderen Seite verfügen wir momentan über keine schlüssigen Beweise, die eine Identifizierung beider Effekte, d.h. der Relaxations- bzw. Retardationsphänomene rechtfertigen würden.

Die Möglichkeit, dass die von uns registrierten Potentialänderungen im Sinne der KAUFMANNschen Hypothese (1971) nur sekundär über die primäre dehnungsinduzierte Erhöhung der Kontraktionskraft ausgelöst sind, halten wir aus zwei Gründen für höchst unwahrscheinlich:

Erstens dehnten wir die Papillarmuskeln immer nur in der Diastole, d.h. niemals im Verlauf einer Einzelkontraktion. Damit scheiden von vornherein die Potentialänderungen aus, die KAUFMANN unmittelbar nach Dehnen der Papillarmuskeln während einer Einzelzuckung beobachtete.

Zweitens müssten wir als Folge der Amplitudenzunahme im Verlauf einer Relaxationsphase eher eine zusätzliche Verkürzung des Aktionspotentials erwarten, wenn sich seine Hypothese einer mechanoelektrischen Rückkopplung als richtig erwiese. Wir beobachten jedoch ein konträres Verhalten.

Solange es uns an endgültigen Beweisen mangelt, basiert die dargelegte Theorie, obgleich sie die Nachdehnungsphänomene auf einfache und plausible Weise zu deuten weiss, auf reiner Spekulation. Wir erhoffen uns von der voltage-clamp-Technik, die es ermöglicht, der Myokardzellen konstante Potentialänderungen beliebiger Form aufzuzwingen, eine endgültige Aussage für oder gegen diese Theorie.

e) Die Hypothese einer gestörten intrazellulären Ca^{++}-Kinetik.

Alternativ zu den vorwiegend extrazellulären bzw. membranären Prozessen, die wir bislang diskutierten, könnten auch intrazelluläre Mechanismen den Nachdehnungserscheinungen zugrundeliegen.

Die von STEIGER (1971) vorgestellten Messungen einer dehnungsinduzierten Aktivierung bzw. myogenen Oszillation glyzerinisierter Herzmuskeln, die mit den am Froschmyokard erhobenen Befunden von BOZLER (1972) recht gut korrespondieren, sind für unsere Effekte sicher nur von untergeordneter Bedeutung.

Erstens erreichen die einmal angestossenen Aktivierungsprozesse innerhalb von Sekunden eine neue Gleichgewichtslage.

Zweitens sind sie nur im angekoppelten Zustand der kontraktilen Filamente auslösbar, während sich unsere Befunde, um es nocheinmal zu betonen, auf Dehnungsvariationen im entkoppelten Zustand beziehen. Immerhin beweisen sie, gerade auch im Hinblick auf unsere Effekte, dass eine äussere Muskellängenänderung unmittelbar, d.h. ohne Beteiligung der Membranprozesse, das zentrale Kontraktionsgeschehen an den Filamenten beeinflussen kann.

In diesem Rahmen erscheint uns eine dehnungsbedingte Störung der intrazellulären Ca^{++}-Kinetik gleichfalls denkbar. Man ist heute der Ansicht, dass mehrere Ca^{++}-Komponenten in dem elektromechanischen Kopplungsprozess zusammenwirken. Neben eines gezielten dehnungsbedingten Eingriffs in die Dynamik der transmembranären Ca^{++}-Komponente, den wir bereits in Absatz c) in Erwägung gezogen haben, könnte daher gleichermassen das letzte Glied in der Kopplungskette, nämlich der Ca^{++}-Flux von den intrazellulären Kompartimenten zu den Filamenten, betroffen sein. Es ist heute allgemein akzeptiert (s. Übersichtsartikel von LANGER 1973), dass während einer Kontraktion ein Ca^{++}-Diffusionsstrom entlang dem Ca^{++}-Gradienten zu den Filamenten mit einem aktiven Ca^{++}-Rücktransport konkurriert. Dieser Sachverhalt kann uns immerhin zu der Hypothese veranlassen, dass unmittelbar nach akuter Dehnung dieses Ca^{++}-Stromgleichgewichts gestört sein kann, sei es durch eine Verlangsamung des Diffusionstroms oder durch eine gesteigerte Aktivität des Ca^{++}-Carriersystems. Dieser initial gestörte Zustand würde dann mit einer gewissen Latenz einem neuen Gleichgewicht zustreben, was mit dem Kontraktionsverhalten der Muskeln in Einklang wäre.

Wir präsentierten in diesem Abschnitt einige realistische wie auch etwas abwegigere Deutungsversuche, die jedoch fast ausnahmslos noch einer weiteren, gut fundierten Beweisführung bedürfen. Daher haben wir bereits erste Versuche an glyzerenisierten Herzmuskeln gestartet sowie voltage-clamp-Experimente konzipiert, in der Hoffnung, mit Hilfe dieser verfeinerten Untersuchungsmethoden mehr Licht in die dargelegte Problematik zu werfen.

4.6. Die biologische Bedeutung der Nachdehnungserscheinungen.

Bislang betrachtete man das Verhalten eines Herzmuskels nach aufgezwungener Längenänderung ausschliesslich unter dem Aspekt des FRANK-STARLING-Mechanismus: Eine Steigerung der Muskelvordehnung bewirkt unmittelbar ein teleskopartiges Auseinandergleiten der Aktin- und Myosinfilamente, wodurch als direkte Folge eines veränderten filamentären Überlappungsgrades die Zahl der aktivierbaren Interaktionsstellen und damit die Kontraktionskraft variiert wird. Der Herzmuskel beantwortet demnach diesen äusseren Eingriff mit einer verzögerungsfreien Variation seiner Kontraktionskraft bzw. Verkürzungsfähigkeit. Laut geltender Lehrmeinung wird sein kontraktiler Status davon nicht beeinflusst.

Wir konnten nun aber in Gestalt der Nachdehnungserscheinungen einen zusätzlichen, gleichfalls über eine Vorbelastungsänderung erzielbaren Eingriff in das myokardiale Kontraktionsgeschehen vorstellen, der zweifellos die bisherige Betrachtungsweise um eine weitere Variante bereichert. Neben dem unmittelbaren Einfluss einer akuten Längenänderung auf die Kontraktionskraft, der unbestreitbar in dem FRANK-STARLING-Mechanismus verankert ist, dürfen die transienten dehnungsbedingten Prozesse, die gleichfalls, wenn auch nur vorübergehend, das äussere Kontraktionsverhalten des Muskels beeinflussen, nicht ausser acht gelassen werden. Die Rolle eines weiteren einflussreichen Parameters im myokardialen Kontraktionsgeschehen fällt damit der Zeit nach akuter Vorbelastungsänderung zu.

Eine Missachtung dieser Phänomene muss zwangsläufig zu Fehlinterpretationen führen, wie sie uns in einigen der hier zitierten Arbeiten bereits begegneten. Weitreichende Konsequenzen sind besonders für die Untersuchungen an isolierten Herzmuskeln zu postulieren, die unter den sehr häufig gewählten Versuchsbedingungen niedriger Muskelbadtemperatur sowie geringer Stimulationsfrequenz angestellt werden. Denn vorzugsweise diese äusseren Parameter fördern die Intensität der Nachdehnungserscheinungen.

Selbst unter der Voraussetzung, dass die an isolierten Papillarmuskeln erhobenen Befunde in gleicher Ausprägung für die übrige

Herzmuskulatur in situ charakteristisch sind, müssen wir dennoch Zweifel an ihrer physiologischen Bedeutung für die Dynamik des Herzens in situ hegen. Sowohl die normale Körpertemperatur als auch die hohe Schlagzahl dämpfen einen derartigen Einfluss.

Viel eher lässt sich den Effekten eine gewisse Bedeutung sowohl unter pathophysiologischen Bedingungen, wie z.B. Bradykardie oder Hypokalzämie, als auch unter toxischen, wie z.B. Barbituratvergiftungen, Überdosis an Betarezeptorenblockern, beimessen, kurz gesagt, unter Bedingungen, die nachgewiesenermassen die Relaxationsphänomene potenzieren. Man kann dann nicht umhin, ihren Einfluss im Rahmen der autoregulativen Anpassungsmechanismen (JACOB 1971) nach akuter Füllungsänderung der Herzventrikel zu diskutieren. Während sich die Nachdehnungseffekte eher nachteilig auf die homöometrische Autoregulation des Herzens unter steigender Nachbelastung auswirken würden, käme ihnen speziell unter lagebedingter akuter Füllungsabnahme des rechten Ventrikels -beim Übergang von Rückenlage in aufrechte Körperhaltung können beträchtliche Blutmengen in den Beinvenen versacken (BARBEY 1965, 1966)- eine mögliche Schutzfunktion zu:

Die aufgrund der Gleichgewichtskurven des Druck-Volumendiagramms zu erwartende Reduktion im Schlagvolumen des rechten Ventrikels würde für den akuten Fall gemildert, da die initialen Kontraktionen des Myokards nach schneller Entdehnung gegenüber dem stationären Gleichgewichtszustand stark überhöht sein können. Damit wirkte sich die schnelle Füllungsabnahme des rechten Ventrikels in weit geringerem Masse auf die Vorfüllung des linken Ventrikels aus, was bekanntlich durch die Blutreserven des Lungenkreislaufs zusätzlich begünstigt wird. Der linke Ventrikel könnte darüber hinaus dank desselben "Schutzmechanismus" seinerseits einer Reduktion seines Schlagvolumens vorbeugen. Im günstigsten Falle dürfte man daher ein nahezu unverändertes Schlagvolumen des linken Ventrikels trotz akuter Füllungsreduktion der rechten Herzkammer erwarten. Dieser spezielle Anpassungsvorgang wäre immerhin in der Lage, die Latenzzeit, in der andere extrakardiale Regulationsmechanismen noch nicht voll aktiviert sind, zu überbrücken.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Im theoretischen Teil werden die Grundlagen für die mathematische Analyse des Zeitverlaufs isometrischer Mechanogramme erarbeitet. Ausserdem wird mit Hilfe zweier verschiedener Modelle eines gedämpften quick-release-Experiments die passive Komponente der Gesamtverkürzungsgeschwindigkeit eines Herzmuskels während abrupter Belastungsreduktion berechnet. Es zeigt sich, dass:

a) in einem Zeitabschnitt, in dem normalerweise die Wertpaare zur Konstruktion von Kraft-Geschwindigkeitskennlinien gewonnen werden, die passive Komponente der Gesamtverkürzungsgeschwindigkeit Werte in der Grössenordnung der zu erwartenden aktiven Verkürzungsgeschwindigkeit annehmen kann, und dass

b) Kraft-Geschwindigkeitskurven, die ausschliesslich auf der passiven Geschwindigkeitskomponente basieren, der HILLschen Gleichung gehorchen können.

2. An isolierten Katzenpapillarmuskeln des rechten Ventrikels werden im stationären Zustand folgende Befunde erhoben:

a) Im Längen-Kraftdiagramm ist eine klare Trennung zwischen den einzelnen Maximakurven manifest. Verschiebungen der Maximakurven, wie sie durch Pharmaka zu induzieren sind, bedingen eine überproportionale Änderung der myokardialen Arbeitskapazität.

b) Rechtwinklige Hyperbeln erweisen sich im Gegensatz zu Polynomen 5. Grades sowohl für nachbelastete Kraft-Geschwindigkeitskennlinien als auch für Kennlinien, die auf Daten der späten Releasephase gedämpfter quick-releases aus isometrischen Einzelzuckungen basieren, als unbefriedigende Approximation. Hingegen besitzen die Kraft-Geschwindigkeitskurven der frühen Releasephase einen hyperbolischen Charakter, was zumindest qualitativ das entwickelte mathematische Modell gedämpfter quick-release-Experimente bestätigt.

c) Die apparente maximale Verkürzungsgeschwindigkeit V_{max} des unbelasteten Herzmuskels weist selbst im Bereich physiologischer Muskelvordehnungen eine ausgeprägte Vordehnungsabhängigkeit auf. Dies gilt in gleichem Masse für V_{max}-Werte, wie sie aus Kraft-

Geschwindigkeitsdiagrammen resultieren als auch für V_{max}-Werte, die im Verlauf von quick-releases aus isotonischen Einzelzuckungen gemessen werden.

Das augenscheinliche Konvergenzverhalten der Kraft-Geschwindigkeitskurven unter variabler Vordehnung lässt einen gemeinsamen Kennlinienschnittpunkt im 2. Quadranten des Kraft-Geschwindigkeitsdiagramm erahnen. Seine Ordinate ist möglicherweise mit dem wahren V_{max}-Wert, d. h. mit der max. Verkürzungsgeschwindigkeit unter äusserer und innerer Lastfreiheit, zu identifizieren, seine Abszisse mit inneren Deformationskräften, die auch bei vollkommener äusserer Lastfreiheit der Verkürzung eines Herzmuskels entgegenwirken.

d) Die apparenten V_{max}-Werte aufgrund sämtlicher drei Bestimmungsmethoden erweisen sich als Funktion des extrazellulären Ca^{++}-Angebots. Die Änderungen lassen sich jedoch im Einzelversuch nicht gegen vordehnungsabhängige abgrenzen. Ein Verhalten, wie es unter Verminderung der Ca^{++}-Konzentration offenbar wird, stellt sich nach Applikation von Hexobarbital ein.

In diesem Zusammenhang könnte man gleichfalls einen gemeinsamen Schnittpunkt der Kennlinien unterschiedlicher Ca^{++}-Konzentration im 2. Quadranten der Kraft-Geschwindigkeitsdiagramme vermuten, der möglicherweise einem Ca^{++}-unabhängigen wahren V_{max}-Wert entspräche.

3. Neben einer unmittelbaren Zunahme der isometrischen Kraftentwicklung als Folgs des FRANK-STARLING-Mechanismus kann man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen sekundären ausgeprägten Anstieg der isometrischen bzw. isotonischen Mechanogrammamplituden im Verlauf dehnungsinduzierter Relaxations- bzw. Retardationsphasen verzeichnen. Diese sogenannten Nachdehnungsphänomene sind um so augenscheinlicher, je höher der auslösende Dehnungssprung gewählt ist, was besonders rechts des Optimums der Kraftentwicklung deutlich wird. Sie nehmen dagegen mit sinkender Dehnungsgeschwindigkeit ab. Der sekundäre Amplitudenanstieg wird als Restitution einer dehnungsinduzierten transienten Deaktivierung des Myokards interpretiert. Bei Entdehnung misst man ein reziprokes Verhalten. Die dehnungsbedingte initiale Amplitudenminderung nach

akuter Dehnung kann durch Senkung der Temperatur sowie der Stimulationsfrequenz verstärkt werden. Pharmaka mit negativ inotroper Wirkung potenzieren diesen Effekt.

Die Aktionspotentiale lassen in der Initialphase der Relaxation die Tendenz einer Plateauverkürzung sowie eine leichte Depolarisation erkennen. Beide Veränderungen sind im Verlauf der weiteren Relaxationsphase teilweise restituierbar. Die dehnungsinduzierten Amplitudenminderungen sind möglicherweise als direkte Folge des geänderten Aktionspotentialverlaufs zu interpretieren. Eventuell kann jedoch auch eine dehnungsbedingte Störung in der intrazellulären Ca^{++}-Kinetik für die Nachdehnungseffekte verantwortlich sein.

Trotz beachtlicher Änderungen in den Mechanogrammamplituden ist nur ein geringfügiger oder vernachlässigbarer Anstieg des apparenten V_{max}-Werts, wie er aus Kraft-Geschwindigkeitsdiagrammen resultiert, mit der Relaxation assoziiert. Die V_{max}-Werte aufgrund isotonischer quick-release-Experimente verhalten sich dagegen in quantitativer Hinsicht ganz ähnlich den isotonischen Mechanogrammamplituden im Verlauf einer Retardationsphase. Die Diskrepanz mag einerseits in methodischen Schwierigkeiten begründet sein. Andererseits wird die Tatsache diskutiert, dass die verschiedenen V_{max}-Bestimmungsmethoden unterschiedliche Aspekte des aktiven Zustands eines Herzmuskels erfassen. Daneben wird der Einfluss möglicher innerer Deformationswiderstände inbetracht gezogen.

LITERATUR

ABBOTT, B. C., MOMMAERTS, W. F. M.: A study of inotropic mechanisms in the papillary muscle preparation. J. Gen. Physiol. 42, 533 - 551 (1959)

ADOLPH, A. R.: Feedback in physiological systems: an application of feedback analysis and stochastic models to neurophysiology. Bull. math. Biophys. 21, 195 (1959)

ANTONI, H., JACOB, R., KAUFMANN, R.: Mechanische Reaktionen des Frosch- und Säugetiermyokards bei Veränderung der Aktionspotential-Dauer durch konstante Gleichstromimpulse. Pflügers Arch. ges. Physiol. 306, 33 - 75 (1969)

BAILEY, L. E., SURES, H.A.: The effect of ouabain on the washout and uptake of calcium in the isolated cat heart. J. Pharmacol. Exp. Ther. 178, 259 - 270 (1971)

BARANY, M.: ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. J. Gen. Physiol. 50, 197 - 216 (1967)

BARBEY, K., BRECHT, K.: Venentonus, Venenkapazität und ihre Messung. Die Medizinische Welt 16, 727 - 732 (1965)

BARBEY, K., BARBEY, P.: Die Blutverschiebung in die unteren Extremitäten bei der akuten orthostatischen Kreislaufbelastung. Die Medizinische Welt 17, 1693 - 1698 (1966)

BEELER, G. W., Jr., REUTER, H.: Voltage clamp experiments on ventricular myocardial fibres. J. Physiol. 207, 165 - 190 (1970)

Membrane calcium current in ventricular myocardial fibres. J. Physiol. 207, 191 - 209 (1970)

BEELER, G. W., Jr., REUTER, H.: The relation between membrane potential, membrane currents and activation of contraction in ventricular myocardial fibres. J. Physiol. 207, 211 - 229 (1970)

BLINKS, J. R.: Factors influencing the prolongation of the active state by stretch in isolated mammalian heart muscle (abstr.). Fed. Proc. 29, 611 (1970)

BLIX, M.: Die Länge und die Spannung des Muskels. Skand. Arch. Physiol. (Berlin u. Lpz.) 3, 295 (1892)

BOZLER, E.: Feedback in the contractile mechanism of the frog heart. J. Gen. Physiol. 60, 239 - 247 (1972)

BRADY, A. J.: Time and displacement dependence of cardiac contractility: problems in defining the active state and force-velocity relations. Fed. Proc. (Physiol.Symposium) 24, 1410 - 1420 (1965)

BRADY, A. J.: Length-tension relations in cardiac muscle. Am. Zool. 7, 603 - 610 (1967)

BRADY, A. J.: Active state in cardiac muscle. Physiol. Rev. 48, 570 - 600 (1968)

BRUTSAERT, D. L., SONNENBLICK, E. H.: Force-velocity-length-time relations of contractile elements in heart muscle of cat. Circul. Res. 24, 137 - 149 (1969)

BRUTSAERT, D. L., CLAES, V. A., SONNENBLICK, E.H.: Velocity of shortening of unloaded heart muscle and the length-tension relation. Circul. Res. 29, 63 - 75 (1971)

BRUTSAERT, D. L., SONNENBLICK, E. H.: The early onset of maximum velocity of shortening in heart muscle of the cat. Pflügers Arch. ges. Physiol. 324, 91 - 99 (1971)

BRUTSAERT, D. L., CLAES, V. A., DONDERS, J. J. H.: Effects of controlling the velocity of shortening on force-velocity-length and time relations in cat papillary muscle. Circul. Res. 30, 310 - 315 (1972)

BRUTSAERT, D. L., CLAES, V. A., GOETHALS, M. A.: Effect of calcium on force-velocity-length relation of heart muscle of the cat. Circul. Res. 32, 385 - 392 (1973)

BUCHTHAL, F., KAISER, E.: The rheology of the cross striated muscle fibre. Det. Kgl. Danske Vidensk. Selskat. Biol. Medd. 21, 1 (1951)

CRANEFIELD, P. F., GREENSPAN, K.: The rate of oxygen uptake of quiescent cardiac muscle. J. Gen. Physiol. 44, 235 - 249 (1960)

CARMELIET, E., VEREECKE, J. : Adrenaline and the plateau phase of the cardiac action potential. Importance of Ca, Na and K conductance. Pflügers Arch. ges. Physiol. 313, 300 - 315 (1969)

DONALD, T. C., UNNOPPETCHARA, K., PETERSON, HEFNER, L.: Effect of initial muscle length on V_{max} in isotonic contraction of cardiac muscle. Am. J. Physiol. 223, 262 - 267 (1972)

DOWNING, S. E., SONNENBLICK, E. H.: Cardiac muscle mechanics and ventricular performance: Force and time parameters. Am. J. Physiol. 207 , 705 - 715 (1964)

DUDEL, J., TRAUTWEIN, W.: Das Aktionspotential und Mechanogramm des Herzmuskels unter dem Einfluss der Dehnung. Cardiologia 25, 344 - 362 (1954)

EDMAN, K. A. P., NILSSON, E.: The mechanical parameters of myocardial contraction studied at constant length of the contractile element. Acta Physiol. scand. 72, 205 - 219 (1968)

EDMAN, K., NILSSON, E.: Relationships between force and velocity of shortening in rabbit papillary muscle. Acta Physiol. Scand. 85, 488 - 501 (1972)

FALSETTI, H. J., MATES, R. E., GREENE, D. G., BUNNELL, I. L.: V_{max} as an index of contractile state in man. Circulation 43, 467 - 479 (1971)

FENN, W. O., MARSH, B.B.: Muscular force at different speeds of shortening. J. Physiol. 85, 277 - 297 (1935)

FISHER, V. J., LEE, R. J., MARLON, A. M., KAVALER, F.: Paired electrical stimulation and the maximal contractile response of the ventricle. Circul. Res. 20, 520 - 533 (1967)

FORMAN, R., FORD, L., SONNENBLICK, E.H.: Effect of muscle length on the force-velocity relationship of tetanized cardiac muscle. Circul. Res. 31, 195 - 206 (1972)

FRANK, O.: Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Z. Biol. 41, 14 - 34 (1901)

FRANK, O.: Zur Dynamik des Herzmuskels. Z. Biol. 32, 370 - 437 (1895)

FUNG, Y. Ch.: Mathematical representation of the mechanical properties of the heart muscle. J. Biomechanics 3, 381 - 404 (1970)

FUNG, Y. Ch.: Comparison of different models of the heart muscle. J. Biomechanics 4, 289 - 295 (1971)

GASSER, H. S., HILL, A.V.: The dynamics of muscular contraction. Proc. Roy. Soc. (London), B 96, 398 - 437 (1924)

GAUER, O.H.: Kreislauf des Blutes. Aus Physiologie des Menschen: Herz u. Kreislauf. Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien. Bd. 3, S. 129 - 143 (1972)

GILMORE, J.P., GERLINGS, E. D.: Influence of developed tension on myocardial potassium balance in the dog heart. Circul. Res. 22, 769 - 775 (1968)

GILMORE, J. P., NIZOLEK, J. A., Jr., JACOB, R.: Further characterization of myocardial K^+ loss indeced by changing contraction frequency. Am. J. Physiol. 221, 465 - 469 (1971)

GILSON, A. S., WALKER, S. M., SCHOEPFLE, G. M.: The forms of the isometric twitch and isometric tetanus curves recorded from the frog's sartorius muscle. J. Cell. Comp. Physiol. 24, 185 (1944)

GORDON, A.M., HUXLEY, A.F. and JULIAN, F. J.: The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. J. Physiol. 184, 170 - 192 (1966)

GRIMM, A. F., KATELE, K. V., KUBOTA, R., WHITEHORN, W. V.: Relation of sarcomere length and muscle length in resting myocardium. Am. J. Physiol. 218, 1412 - 1416 (1970)

GÜLCH, R., SICK, W., JACOB, R.: Konsequenzen einer variablen Längen-Spannungsbeziehung für die Bewertung der myokardialen Leistungsfähigkeit. Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.-Forschung 37, 159 - 164 (1971)

GÜLCH, R., JACOB, R.: Das isometrische Mechanogramm des Ventrikelmyokards: Mathematische Analyse seines Zeitverlaufs für den isolierten Katzenpapillarmuskel. Biophysik, 8, 19 - 29 (1971 a)

GÜLCH, R., MAISCH, B., WILLE, E., JACOB, R.: Änderungen des isometrischen Kontraktionsablaufs während der Relaxationsphase nach schneller Dehnung. Pflügers Arch. ges. Physiol. Suppl. 332, R 35 (1972)

GÜLCH, R., HOLUBARSCH, Ch., MAISCH, B., JACOB,R.: Längen-Spannungsbeziehung und Kraft-Geschwindigkeitsrelation des isolierten Katzenpapillarmuskels bei Änderung der Vordehnung. Pflügers Arch. ges. Physiol. Suppl. 339, R 11 (1973)

GÜLCH, R. W.: A critical analysis of myocardial force-velocity relations obtained from damped quick-release experiments. Basic Res. Cardiol. 69, 32 - 46 (1974)

HAJDU, S., LEONARD, E.: Cellular basis of cardiac glycoside action. Pharmacol. Rev. 11, 163 (1959)

HARTEE, W., HILL, A.V.: The nature of the isometric twitch. J. Physiol. 55, 389 - 411 (1921)

HEFNER, L. L., BOWEN, T. E.: Elastic components of cat papillary muscle. Am. J. Physiol. 212, 1221 - 1227 (1967)

HENDERSON, A. H., CLAES, V. A., BRUTSAERT, D. L.: Influence of caffeine and other inotropic interventions on the onset of unloaded shortening velocity in mammalian heart muscle. Circul. Res. 33, 291 - 302 (1973)

HILD, R., SICK, L.: Das Druck-Volumendiagramm des isolierten spontan schlagenden Katzenherzens. Z. Biol. 107, 51 - 66 (1954)

HILL, A. V.: The heat of shortening and dynamic onstants of muscle. Proc. Roy. Soc. (London), B 126, 136 - 195 (1938)

HILL, A. V.: The series elastic component of muscle. Prod. Roy. Soc. (London), B 137, 272 - 280 (1950)

HILL, A. V.: Mechanics of the contractile element of muscle. Nature 166, 415 - 419 (1950)

HILL, A. V.: First and Last Experiments in Muscle Mechanics. England: Cambridge University Press, p. 28 - 33 (1970)

HILL, T. L.: On the sliding-filament model of muscular contraction, II. Proc. Nat. Acad. Scienc., Wash. 61, 98 - 105 (1968)

HILL, T. L., WHITE, G.M.: Sliding-filament model of muscular contraction IV.: calculation of force-velocity curves. Proc. Nat. Academic Scienc., Wash. 61, 889 - 896 (1968)

HOFFMAN, B. F., BASSETT, A. L., BARTELSTONE, H.J.: Some mechanical properties of isolated mammalian (cat and dog) cardiac muscle. Circul. Res. 23, 291 - 312 (1968)

HUGENHOLTZ, P. G., ELLISON, R. C., URSCHEL, C. W., MIRSKY, I., SONNENBLICK, E. H.: Myocardial force-velocity relationships in clinical heart disease. Circulation 41, 191 - 202 (1970)

HUXLEY, A. F. SIMMONS, R. M.: Proposed mechanism of force generation in striated muscle. Nature 233, 533 - 538 (1971)

JACOB, R., NÄGLE, S.: Pathophysiologie des insuffizienten Herzens. Hippokrates 21, 817 - 850 (1969)

JACOB, R., GÜLCH, R., KISSLING, G., SICK, W.: Autoregulative Mechanismen des Herzens bei akuter Druck- und Volumenbelastung. Ärztl. Forschung 25, 85 - 100 (1971)

JACOB, R., KIENZLE, H.F., SIEBER, G., WILLE, E.: Catecholamine antagonism of exogenous and endogenous acetylcholine in the mammalian ventricular myocardium. Prod. physiol. Sci. 9, 276 (1971 a)

JACOB, R., GÜLCH, R., KISSLING, G., RAFF, U.: Muskelphysiologische Grundlagen für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Zschr. inn. Med. 28, 1 - 11 (1973)

JACOB, R., GÜLCH, R., HOLUBARSCH, Ch.: Einfluss der Ca-Ionen auf die max. Verkürzungsgeschwindigkeit (V_{max}) des unbelasteten Katzenpapillarmuskels. Pflügers Arch. ges. Physiol. Suppl. 339, R 11 (1973 a)

JEWELL, B. R., WILKIE, D. R.: An analysis of the mechanical components in frog's striated muscle. J. Physiol. 143, 515 - 540 (1958)

JEWELL, B. R., WILKIE, D. R.: The mechanical properties of relaxing muscle. J. Physiol. 152, 30 - 47 (1960)

JULIAN, F. J.: The effect of calcium on the force-velocity relation of briefly glycerinated frog muscle fibres. J. Physiol. 218, 117 - 145 (1971)

JULIAN, F. J., SOLLINS, M. R.: Regulation of force and speed of shortening in muscle contraction. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 27, 635 - 646 (1973)

JULIAN, F. J., SOLLINS, K. R., SOLLINS, M. R.: A model for muscle contraction in which cross-bridge attachement and force generation are distinct. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 37, 685 - 688 (1973)

KATZ, A. M.: Quantification of myocardial contractility. Am. J. Cardiol. 26, 331 - 332 (1970)

KATZ, A. M.: A Biochemist's view point. Cardiology 57, 2 - 10 (1972)

KAUFMANN, R. L., LAB, M. J., HENNEKES, R., KRAUSE, H.: Feedback interaction of mechanical and electrical events in the isolated mammalian ventricular myocardium (cat papillary muscle). Pflügers Arch. ges. Physiol. 324, 100 - 123 (1971)

KELLER, W., GÜLCH, R., JACOB, R.: Formanalyse der isometrischen Einzelzuckung des isolierten Katzenpapillarmuskels bei Änderungen von Vordehnung und Contractilität. Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R 21 (1970)

KISSLING, G., JACOB, R.: Begrenzende Faktoren für die Steigerungsfähigkeit des Schlagvolumens durch positive Inotropie. Pflügers Arch. ges. Physiol. 335, 153 - 166 (1972)

KOCH-WESER, J.: Effect of rate changes on strength and time course of contraction of papillary muscle. Am. J. Physiol. 204, 451 - 457 (1963)

KOCH-WESER, J., BLINKS, J. R.: The influence of the interval between beats on myocardial contractility. Pharmacol. Rev. 15, 601 - 652 (1963)

LANGER, G. A., BRADY, A. J.: Calcium flux in the mammalian ventricular myocardium. J. Gen. Physiol. 46, 703 - 720 (1963)

LANGER, G. A., SERENA, S. D.: Effects of strophanthidin upon contraction and ionic exchange in rabbit ventricular myocardium: relation to control of active state. J. Mol. Cell. Cardiol. 1, 65 - 90 (19707

LANGER, G. A.: Heart: excitation-contraction coupling. Ann. Rev. Physiol. 35, 55 - 86 (1973)

MASON, D. T., BRAUNWALD, E., COVELL, J. W., SONNENBLICK, E. H., ROSS, J., Jr.: Assessment of cardiac contractility: The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systole. Circul. Res. 44, 47 - 58 (1971)

MEISS, R. A., SONNENBLICK, E. H.: Controlled shortening in heart muscle: velocity-force and active state properties. Am. J. Physiol. 222, 630 - 639 (1972)

MONROE, R. G., La FARGE, C. G., GAMBLE, W. J., ROSENTHAL, A., HONDA, A.: Left ventricular pressure-volume relations and performance as affected by sudden increases in developed pressure. Circul. Res. 22, 333 - 344 (1968)

NILSSON, E.: Influence of muscle length on the mechanical parameters of myocardial contraction. Acta Physiol. Scand. 85, 1 - 23 (1972)

NOBLE, M., BOWEN, T., HEFNER, L.: The force-velocity relationship of cat cardiac muscle, studied by isotonic and quick-release technique. Circul. Res. 24, 821 - 833 (1969)

NOBLE, M., ELSE, W.: Reexamination of the applicability of the Hill model of muscle to cat myocardium. Circul. Res. 31, 580 - 589 (1972)

NOYES, D. H.: Muscle balance with electrical to mechanical loading transducer. J. Appl. Physiol. 22, 177 - 179 (1967)

OCHI, R., TRAUTWEIN, W.: The dependence of cardiac contraction on depolarization and slow inward current. Pflügers Arch. ges. Physiol. 323, 187 - 203 (1971)

PARMLEY, W. W. and SONNENBLICK, E. H.: Series elasticity in heart muscle. Circul. Res. 20, 112 - 123 (1967)

PARMLEY, W. W., BRUTSAERT, D. L., SONNENBLICK, E. H.: Effects of altered loading on contractile events in isolated cat papillary muscle. Circul. Res. 24, 521 - 532 (1969)

PARMLEY, W. W. CHUCK, L., SONNENBLICK, E. H.: Relation of V_{max} to different models of cardiac muscle. Circul. Res. 30, 34 - 43 (1972)

PARMELY, W. W., CHUCK, L.: Length-dependent changes in myocardial contractile state. Am. J. Physiol. 224, 1195 - 1199 (1973)

PENEFSKY, Z. J., HOFFMAN, B. F.: Effects of stretch on mechanical and electrical properties of cardiac muscle. Am. J. Physiol. 204, 433 - 438 (1963)

PODOLSKY, R. J., TEICHHOLZ, L.E. : The relation between calcium and contraction kinetics in skinned muscle fibres. J. Physiol. 211, 19 - 35 (1970)

PODOLSKY, R. J., NOLAN, A. C.: Muscle contraction transients, cross-bridge kinetics, and the FENN effect. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 37, 661 - 668 (1973)

POLLACK, G. H.: Maximum velocity as an index of contractility in cardiac muscle. Circul. Res. 26, 111 - 127 (1970)

POLLACK, G. H., HUNTSMAN, L. L., VERDUGO, P.: Cardiac muscle models. Circul. Res. 31, 569 - 579 (1972)

REICHEL, H.: Muskelelastizität. Erg. Physiol. 47, 469 - 554 (1952)

REICHEL, H.: Die Herzdynamik unter dem Einfluss des peripheren Kreislaufs. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 22, 3 (1956)

REUTER, H.: The dependence of slow inward current in Purkinje fibres on the extracellular calcium concentration. J. Physiol. 192, 479 - 492 (1967)

ROSENBLUETH, A., RUBIO, R.: The time-course of the isometric and isotonic twitches of striated muscles. Arch. Int. Physiol. 67, 718 - 731 (1959)

ROSENBLUETH, A., ALANIS, J., RUBIO, R.: Some properties of the mammalian ventricular muscle. Arch. Int. Physiol. 67, 276 - 293 (1959)

SCHREINER, K. E.: Geometrical restrictions on cross-bridge motion and sliding filament dynamics. J. Theor. Biol. 40, 491 - 601 (1973)

SICK, W., KISSLING, G., JACOB, R.: Auslösungsbedingungen für die "barynogene Kontraktion" und anomale diastolische Verlaufsform des Mechanogramms beim isolierten Froschherzen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R 20 (1970)

SIEGEL, J. H., SONNENBLICK, E. H., JUDGE, R. D., WILSON, W. S.: The quantification of myocardial contractility in dogs and man. Cardiologia 45, 189 (1964)

SONNENBLICK, E. H.: Force-velocity relations in mammalian heart muscle. Am. J. Physiol. 202, 931 - 939 (1962)

SONNENBLICK, E. H.: Implications of muscle mechanics in the heart. Fed. Proc. 21, 975 - 990 (1963)

SONNENBLICK, E. H.: Instantaneous force-velocity-length determinants in the contraction of heart muscle. Circul. Res. 16, 441 - 451 (1965)

SONNENBLICK, E. H.: Determinants of active state in heart muscle: force, velocity, instantaneous muscle length, time. Fed. Proc. 24, 1396 - 1409 (1965)

SONNENBLICK, E. H., ROSS, J., COVELL, J. W., SPOTNITZ, H. M., SPIRO, D.: Ultrastructure of the heart in systole and diastole. Circul. Res. 21, 423 - 431 (1967)

SPEAR, J. F., MOORE, E.N.: Stretch-induced excitation and conduction disturbances in the isolated rat myocardium. J. Electrocardiology 5, 15 - 24 (1972)

SPOTNITZ, H. M., SONNENBLICK, E. H., SPIRO, D.: Relation of ultrastructure to function in the intact heart: Sarcomere structure relative to pressure volume curves of intact ventricles of dog and cat. Circul. Res. 18, 49 - 66 (1966)

STARLING, E. H.: Linacre lecture on the law of the heart. Cambridge 1915. Longmans, Green and Co., London (1918)

STEIGER, G. J.: Stretch activation and myogenic oscillation of isolated contractile structures of heart muscle. Pflügers Arch. ges. Physiol. 330, 347 - 361 (1971)

SULZER, R.: Die mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels. Z. Biol. 92, 545 - 554 (1932)

TAYLOR, R. R., ROSS, J., Jr., COVELL, J. W., SONNENBLICK, E. H.: A quantitative analysis of left ventricular myocardial function in the intact sedated dog. Circul. Res. 21, 99 - 115 (1967)

TAYLOR, R. R.: Active length-tension relations compared in isometric, after-loaded and isotonic contractions of cat papillary muscle. Circul. Res. 26, 279 - 288 (1970)

TEMPLETON, G. H., DONALD III, T. C., MITCHELL, J. H., HEFNER, L. L.: Dynamic stiffness of papillary muscle during contraction and relaxation. Am. J. Physiol. 224, 692 - 698 (1973)

TRAUTWEIN, W., DUDEL, J.: Aktonspotential und Mechanogramm des Katzenpapillarmuskels als Funktion der Temperatur. Pflügers Arch. ges. Physiol. 260, 104 - 115 (1954)

VERAGUT, U. P., KRAYENBÜHL, H. P.: Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed-chest dog. Cardiologia 47, 96 (1965)

WALKER, S. M.: Potentiation and hysteresis induced by stretch and subsequent release of papillary muscle of the dog. Am. J. Physiol. 198, 519 - 522 (1960)

WEZLER, K.: Diastolischer Tonus und Kontraktilität. Ärztl. Forsch. 18, 57 (1964)

WONG, A. Y. K.: Mechanics of cardiac muscle, based on Huxley's model: mathematical simulation of isometric contraction. J. Biomechanics 4, 529 - 540 (1971)

WONG, A. Y. K.: Mechanics of cardiac muscle, based on Huxley's model: Simulation of active state and force-velocity relation. J. Biomechanics 5, 107 - 117 (1972)

YEATMAN, L. A., PARMLEY, W. W., SONNENBLICK, E.H.: Effects of temperature on series elasticity and contractile element motion in heart muscle. Am. J. Physiol. 217, 1030 - 1034 (1969)

YEATMAN, L. A., Jr., PARMLEY, W.W., URSCHEL, C.W., SONNENBLICK, E.H.: Dynamics of contractile elements in isometric contractions of cardiac muscle. Am. J. Physiol. 220, 534 - 542 (1971)

LEBENSLAUF

Geburtstag: 29. April 1943
Geburtsort: Königsberg (Pr.)
Eltern: Gerhard Gülch und Elfriede, geb. Steinmayer
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulausbildung:

1. 4.49 - 31. 3.53: Hermann-Kurz-Schule in Reutlingen
15. 4.53 - 1.12.55: Johann-Kepler-Gymnasium in Reutlingen
2.12.55 - 28. 2.62: Friedrich-Eugens-Gymnasium in Stuttgart
Abitur am Friedrich-Eugens-Gymnasium

1. 4.62 - 3o. 9.62: Feinmechanikpraktikum bei der Firma Zeiss Ikon Stuttgart

Studium:

WS 62/63 - SS 65: Universität Stuttgart (Physik)
WS 65/66 + SS 66: Imperial College of Science and Technology London, England (Physik)
WS 66/67 - SS 69: Universität Stuttgart (Physik)
WS 69/70 - SS 71: Universität Tübingen (Ergänzungsstudium: Medizin)

WS 62/63 - SS 69: Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes

Prüfungen: Diplomvorprüfung (Physik) am 29.4.65 in Stuttgart
Diplomprüfung (Physik) am 4.7.69 in Stuttgart

seit 1.8.70 Verwalter einer wiss. Assistentenstelle am Physiologischen Institut der Universität Tübingen, Lehrstuhl II

1.3.70 - 31.12.73: Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Physiologischen Institut der Universität Tübingen unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Jacob

AKADEMISCHE LEHRER

STUTTGART: E. Allenstein, H. Böhme, H. Brauner, H. Bredereck, U. Dehlinger, J. Dosse, Th. Förster, J. Goubeau, H. Haken, K.-H. Höcker, Kl.-W. Hoffmann, H. Kneser, F. Lösch, H. Pick, A. Seeger, A. Wagner, H. Wagner, M. Wagner, W. Weidlich, H. C. Wolf

LONDON: N. C. Barford, C. C. Butler, B. R. Coles, A. E. Curzon, A. Folkierski, S. Hochberg, T. W. B. Kibble, O. E. Klemperer, R. Latham, P. T. Matthews, O. Penrose, A. Salam, R. S. Scorer, R. W. B. Stephens

TÜBINGEN: E. Betz, G. E. Boehm, K. Brecht, G. Breitling, C.-Th. Ehlers, W. Frank, A. Gottschalk, W. Graumann, K. G. Grell, K. Hinrichsen, W. Höfler, R. Jacob, P. Pauschinger, D. Varjú, G. Weitzel, K. Zetsche